



**Yvan Silva Ferreira**

Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

## **Qualificação de Operações e Validação de Amostragem na Indústria Farmacêutica**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Eng. Carlos Santos, CIPAN, SA

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Eusébio, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Dra. Isabel Coelho, FCT-UNL

Arguente: Eng. Dora Silva, CIPAN, SA

Vogal: Eng. Carlos Santos, CIPAN, SA



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Setembro, 2015**



**Yvan Silva Ferreira**

Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

## **Qualificação de Operações e Validação de Amostragem na Indústria Farmacêutica**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Eng. Carlos Santos, CIPAN, SA

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Eusébio, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Dra. Isabel Coelho, FCT-UNL

Arguente: Eng. Dora Silva, CIPAN, SA

Vogal: Eng. Carlos Santos, CIPAN, SA

**Setembro, 2015**



Esta dissertação está escrita sob as regras do novo acordo ortográfico.



## **Qualificação de Operações e Validação de Amostragem na Indústria Farmacêutica**

Direitos de Cópia © 2015 Yvan Silva Ferreira, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.





*Aos meus pais e irmã*

*A todos os que fizeram parte desta etapa*



# Agradecimentos

A realização deste estágio curricular não seria possível sem a interligação entre a FCTUNL e Cipan, SA. Este tipo de estágio foi uma oportunidade que me permitiu adquirir alguma experiência profissional para colmatar a parte académica. Deste modo, tenho a agradecer a diversas pessoas, que estiveram presentes ao longo deste estágio, e também ao longo deste curso:

À Dra. Elisabete Vasquez, diretora de recursos humanos da AtralCipan, pela disponibilidade e oportunidade que me ofereceu em realizar este estágio;

Ao Eng. Carlos Santos, meu orientador, um enorme obrigado por tudo! Obrigada pelo conhecimento transmitido, pelos ensinamentos que me deu, pelo tempo que disponibilizou mesmo estando com muito trabalho em mãos, pela confiança depositada em mim;

Ao Professor Mário Eusébio, meu co-orientador, muito obrigado pelo voto de confiança, pelo acompanhamento ao longo deste estágio e pela disponibilidade para esclarecimento das dúvidas que fui tendo ao longo da escrita desta dissertação;

À Eng. Dora Silva, pela simpatia e disponibilidade para esclarecimento de dúvidas e pela cedência de conhecimentos que tão importantes foram para a realização desta dissertação;

Ao João Manso, um enorme obrigado pela paciência, pela sempre disponibilidade para ajudar em tudo o que era preciso e pelo conhecimento transmitido;

Aos meus colegas de estágio Shahid Remtula e Dalila Gurita, com os quais ouvi músicas, passei bons momentos, troquei ideias e aprendi. Estou-vos mesmo agradecido!;

À Dra. Dália Barbosa, à Eng. Ana Teixeira e à Dra. Cristina pela simpatia e pela disponibilidade para me ajudar com informações e documentos necessários para o meu trabalho;

À Dra. Anabela Frazão, ao Eng. Pedro Frazão, ao Eng. Pedro Quadrio, ao Eng. Ramiro, ao Tiago e à Tânia, um obrigado por me fazer sentir bem recebido no estágio e pela simpatia desde o primeiro dia;

Aos meus colegas de curso, mas em especial ao João Pires, Luís Colmonero, Karane Kahane, Fábio Mourato, Jorge Alves, João Xavier, à Rita Gomes, Miguel Araújo e tantos outros que para além de colegas se tornaram grandes amigos, não irei esquecer todo tempo passado com eles, em momentos de estudo e em momentos de lazer. Ao Hugo Monteiro e ao João Matos, que apesar de não serem colegas de curso, fizeram também parte do meu percurso académico. À Raquel Martins, que também faz parte da minha vida, me apoiou e me ajudou sempre. Um grande obrigado por tudo!

A todos os meus amigos, mas em especial, ao João Gonçalves, Davide Cláudio, Ricardo Agostinho, Filipa Ferreira, Cristiano Santos e Andreia Antunes pela grande amizade, pelos momentos divertidos, e por terem estado presentes em todos os momentos.

À minha família. Aos meus Pais pelo sacrifício que fizeram, por estarem sempre presentes neste percurso, pelos valores que me transmitiram ao longo dos anos, pela pessoa que sou hoje. Obrigada pelo vosso apoio incondicional, por nunca me deixarem ir abaixo nas situações mais stressantes, mas principalmente porque proporcionaram a minha chegada aqui. À minha irmã, que sempre me ajudou sempre que necessário, e pelo apoio e carinho que recebi da sua parte. À Milu, ao António, ao Ricardo, à Filipa, à Sandra e à Margarida por serem a minha família 'adoptiva', e por tudo o que me permitiram alcançar com o seu acolhimento e apoio. Ao meu avô, que sempre me deu bons conselhos e sempre me ajudou no meu percurso.

Um grande Obrigado a todos vós!

# Resumo

---

A Cipan tem vindo a ter crescente preocupação na validação de amostragem e na qualificação de operações do processo de produção, com o objetivo de demonstrar e validar que a técnica de amostragem utilizada é homogénea e representativa dos produtos amostrados, e que as operações inerentes ao processo de produção cumprem as suas funções.

A presente dissertação visa na validação de amostragem de lote final de Produto A e de Produto B e qualificação das operações de secagem e mistura, no secador e misturador do sector das transformações não-estéreis, respetivamente.

O trabalho iniciou-se com a realização de um trabalho experimental em laboratório para determinação do doseamento tal e qual de Produto B em amostras de lote final, utilizando HPLC. Os procedimentos experimentais de análise às amostras de Produto A foram efetuadas pelo Controlo de Qualidade da empresa.

O passo seguinte foi a realização um estudo estatístico para os dados de doseamento e humidade obtidos das amostras, quer as amostras obtidas no secador e misturador, quer as amostras dos lotes finais, utilizando o Teste de Anderson-Darling, intervalos de confiança para média e variância, ANOVA e Teste T-Student, de modo a inferir sobre a performance dos equipamentos e da técnica de amostragem utilizada na Cipan.

A qualificação das operações de secagem e mistura revelou que a performance dos equipamentos é adequada: o secador realiza corretamente a secagem e o misturador é capaz de homogeneizar o Produto A. No caso da validação de amostragem do Produto A comprovou-se que a técnica utilizada pela Cipan é válida para este produto. Nestes casos os resultados encontravam-se dentro dos critérios de aceitação. Para a Produto B, a validação da amostragem não foi validada com sucesso pois existiram demasiadas variações nos dados adquiridos.

**Palavras-chave:** Produto A, Produto B, validação de amostragem, qualificação de operações, doseamento, humidade

---



# Abstract

---

The Cipan have been having growing concern in sampling validation and qualification of the production process operations, in order to demonstrate and validate the sampling technique used is homogeneous and representative of the sampled product, and that inherent in the process operations production fulfill their functions.

This thesis aims at the final batch of sampling validation of product A and product B and qualification of drying and mixing, the dryer and mixer sector of non-sterile transformations, respectively.

The study began with the realization of an experimental study in the laboratory to determine the dosage tq of product B final batch in samples using HPLC. The analysis of experimental procedures to samples of product A were made by the company's quality control laboratory.

The next step was to perform a statistical study for the dosage and humidity of the samples obtained from the dryer and mixer and the samples of the finished batches, using the Anderson-Darling test, confidence intervals for the mean and variance, ANOVA and T test, in order to infer the performance of equipment and sampling technique used in Cipan.

The qualification of the mixing and drying operations revealed that the performance of the equipment is adequate: the dryer performs drying correctly and the mixer can mix the product A. When sampling validation of product A it was shown that the technique used by Cipan is valid for this product. In these cases the results were within the acceptance criteria. For Product B, sampling validation was not successfully validated because there were too many variations in the acquired data.

**Keywords:** product A, product B, sample validation, qualification operations, dosage, humidity





# Índice

1.	Qualidade na Indústria Farmacêutica .....	1
1.1	Qualidade .....	1
1.1.1	GMP's - Good Manufacturing Practices .....	2
1.1.2	Sistema de Gestão dos Riscos .....	2
1.1.3	Validações .....	3
2.	Amostragem na indústria farmacêutica.....	5
2.1	Amostragem.....	5
2.1.1	Estado da Arte .....	6
2.1.2	Problemas.....	10
2.2	Qualificação de Operações.....	10
2.2.1	Operação de Secagem.....	11
2.2.2	Operação de Mistura.....	12
2.3	Métodos .....	14
2.3.1	Métodos estatísticos .....	14
2.3.2	Métodos analíticos .....	20
2.3.3	Técnica de Amostragem.....	21
3.	Metodologias.....	23
3.1	Qualificação da Operação de Secagem .....	23
3.2	Qualificação da Operação de Mistura.....	23
3.3	Validação de Amostragem .....	24
4.	Discussão dos Resultados .....	29
4.1	Qualificação da Operação de Secagem .....	29
4.2	Qualificação da Operação de Mistura.....	31
4.3	Validação de Amostragem .....	33
5.	Conclusão .....	39
6.	Trabalho Futuro .....	41
7.	Referências Bibliográficas .....	43
8.	Anexos.....	45
8.1	Anexo A – Tabelas de Valores Obtidos e Testes Aplicados .....	45



# Índice de Tabelas

2.1 - Número recomendado de barricas a amostrar de um lote final.....	9
4.1 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 1ª carga do secador.....	29
4.2 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 2ª carga do secador.....	29
4.3 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 3ª carga do secador.....	29
4.4 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 4ª carga do secador.....	29
4.5 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 5ª carga do secador.....	30
4.6 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 6ª carga do secador.....	30
4.7 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 7ª carga do secador.....	30
4.8 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 8ª carga do secador.....	30
4.9 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 9ª carga do secador.....	30
4.10 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 10ª carga do secador.....	30
4.11 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 11ª carga do secador.....	30
4.12 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para as amostras do secador.....	31
4.13 - Resultado do teste de Anderson-Darling no misturador.....	31
4.14 - Comparação do F0 obtido na ANOVA com o Fcrítico ( $\alpha=5\%$ ).....	32
4.15 - Valores de t0 em comparação com o tcrítico ( $\alpha=5\%$ ).....	32
4.16 - Resultados do teste de Anderson-Darling para o Produto A.....	33
4.17 - Resultados obtidos do lote Q008 do Produto A.....	33
4.18 - Resultados obtidos do lote Q009 do Produto A.....	34
4.19 - Resultados obtidos do lote Q010 do Produto A.....	34
4.20 - Resultados do teste de Anderson-Darling para a Produto B.....	35
4.21 - Resultados obtidos do lote Q011 da Produto B.....	35
4.22 - Resultados obtidos do lote Q012 da Produto B.....	36
4.23 - Resultados obtidos do lote Q013 da Produto B.....	36
4.24 - Resultados obtidos do lote Q014 da Produto B.....	36
4.25 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q015 da Produto B.....	37
8.1 - Valores de humidade de cada saco do secador, para a 1ª, 2ª e 3ª carga.....	46
8.2 - Valores de humidade de cada saco do secador, para a 4ª, 5ª, 6ª e 7ª carga.....	46
8.3 - Valores de humidade de cada saco do secador, para a 8ª, 9ª, 10ª e 11ª carga.....	47

8.4 - Teste de Anderson-Darling para os dados do secador. ....	47
8.5 - Teste de Anderson-Darling para os dados do secador (continuação). ....	48
8.6 – Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do secador. ....	49
8.7 - Valores de doseamento tq e humidade do lote Q008, no misturador. ....	49
8.8 - Valores de doseamento tq e humidade do lote Q009, no misturador. ....	50
8.9 - Valores de doseamento tq e humidade do lote Q010, no misturador. ....	50
8.10 - Teste de Anderson-Darling do doseamento no misturador, para o lote Q008. ....	51
8.11 - Resumo do Teste de Anderson-Darling do doseamento no misturador, do lote Q008. ....	51
8.12 - Teste de Anderson-Darling da humidade no misturador, para o lote Q008. ....	52
8.13 - Resumo do Teste de Anderson-Darling da humidade no misturador, para o lote Q008. ....	52
8.14 - Teste de Anderson-Darling do doseamento no misturador, para o lote Q009. ....	53
8.15 - Resumo do Teste de Anderson-Darling do doseamento no misturador, do lote Q009. ....	53
8.16 - Teste de Anderson-Darling da humidade no misturador, para o lote Q009. ....	54
8.17 - Resumo do Teste de Anderson-Darling da humidade no misturador, para o lote Q009. ....	54
8.18 - Teste de Anderson-Darling do doseamento no misturador, para o lote Q010. ....	55
8.19 - Resumo do Teste de Anderson-Darling do doseamento no misturador, do lote Q010. ....	55
8.20 - Teste de Anderson-Darling da humidade no misturador, para o lote Q010. ....	56
8.21 - Resumo do Teste de Anderson-Darling da humidade no misturador, do lote Q010. ....	56
8.22 - Média, desvio padrão e %RSD de doseamento no misturador, para o lote Q008. ....	57
8.23 - Média dos valores de doseamento no misturador, para o lote Q008. ....	57
8.24 - ANOVA de fator único para o doseamento no misturador, para o lote Q008. ....	57
8.25 - Média, desvio padrão e %RSD de humidade no misturador, para o lote Q008. ....	58
8.26 - Média dos valores de humidade no misturador, para o lote Q008. ....	58
8.27 - ANOVA de fator único para a humidade no misturador, para o lote Q008. ....	58
8.28 - Média, desvio padrão e %RSD de doseamento no misturador, para o lote Q009. ....	59
8.29 - Média dos valores de doseamento no misturador, para o lote Q009. ....	59
8.30 - ANOVA de fator único para o doseamento no misturador, para o lote Q009. ....	59
8.31 - Média, desvio padrão e %RSD de humidade no misturador, para o lote Q009. ....	60
8.32 - Média dos valores de humidade no misturador, para o lote Q009. ....	60
8.33 - ANOVA de fator único para a humidade no misturador, para o lote Q009. ....	60
8.34 - Média, desvio padrão e %RSD de doseamento no misturador, para o lote Q010. ....	61
8.35 - Média dos valores de doseamento no misturador, para o lote Q010. ....	61
8.36 - ANOVA de fator único para o doseamento no misturador, para o lote Q010. ....	61

8.37 - Média, desvio padrão e %RSD de umidade no misturador, para o lote Q010.....	62
8.38 - Média dos valores de umidade no misturador, para o lote Q010.....	62
8.39 - ANOVA de fator único para a umidade no misturador, para o lote Q010. ....	62
8.40 - Tabela auxiliar ao Teste T, para o doseamento no misturador, do lote Q008. ....	63
8.41 – Teste T do doseamento do misturador, do lote Q008. ....	63
8.42 - Tabela auxiliar ao Teste T, para o doseamento no misturador, do lote Q009. ....	64
8.43 - Teste T do doseamento do misturador, do lote Q009. ....	64
8.44 - Tabela auxiliar ao Teste T, para o doseamento no misturador, do lote Q010. ....	65
8.45 - Teste T do doseamento do misturador, do lote Q010. ....	65
8.46 - Tabela auxiliar ao Teste T, para a umidade no misturador, do lote Q008. ....	66
8.47 - Teste T da umidade do misturador, do lote Q008. ....	66
8.48 - Tabela auxiliar ao Teste T, para a umidade no misturador, do lote Q009. ....	67
8.49 - Teste T da umidade do misturador, do lote Q009. ....	67
8.50 - Tabela auxiliar ao Teste T, para a umidade no misturador, do lote Q010. ....	68
8.51 - Teste T da umidade do misturador, do lote Q010. ....	68
8.52 - Valores de doseamento do lote final Q008 de Produto A.....	69
8.53 - Valores de doseamento do lote final Q009 de Produto A.....	69
8.54 - Valores de doseamento do lote final Q010 de Produto A.....	70
8.55 - Teste de Anderson-Darling para o doseamento das amostras do lote Q008. ....	70
8.56 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do doseamento do lote Q008.....	71
8.57 - Teste de Anderson-Darling para o doseamento do lote Q009. ....	71
8.58 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do doseamento do lote Q009.....	72
8.59 - Teste de Anderson-Darling para o doseamento do lote Q010. ....	72
8.60 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do doseamento do lote Q010.....	73
8.61 - Valores de doseamento do lote final Q011 de Produto B.....	73
8.62 - Valores de doseamento do lote final Q012 de Produto B.....	74
8.63 - Valores de doseamento do lote final Q013 de Produto B.....	74
8.64 - Valores de doseamento do lote final Q014 de Produto B.....	74
8.65 - Valores de doseamento do lote final Q015 de Produto B.....	75
8.66 - Teste de Anderson-Darling para o doseamento do lote Q011. ....	75
8.67 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do doseamento do lote Q011.....	76
8.68 - Teste de Anderson-Darling para o doseamento do lote Q012. ....	76
8.69 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do doseamento do lote Q012.....	77

8.70 - Teste de Anderson-Darling para o doseamento do lote Q013. ....	77
8.71 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do doseamento do lote Q013.....	78
8.72 - Teste de Anderson-Darling para o doseamento do lote Q014. ....	78
8.73 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do doseamento do lote Q014.....	79
8.74 - Teste de Anderson-Darling para o doseamento do lote Q015. ....	79
8.75 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling do doseamento do lote Q015.....	80

# Índice de Figuras

2.1 - Exemplo de um sampling thief. ....	6
2.2 - Exemplos de Scoops para amostragem de pós na indústria farmacêutica. ....	7
2.3 - Exemplos de sampling spears. ....	7
2.4 - Esquema ilustrativo das cargas e sacos de um componente à saída do secador. ....	11
2.5 - Secador de leite fluidizado. ....	12
2.6 - Misturador bicónico. ....	13
2.7 - Esquema ilustrativo de componentes para mistura e saída do lote final em barricas. ....	13
2.8 - Os níveis A e B de onde são retiradas as amostras no interior do misturador. ....	22
2.9 - As posições com vista de topo. ....	22
3.1 - Aparelho de HPLC Alliance HPLC System Waters 2695. ....	25





# Lista de Símbolos, Siglas e Abreviaturas

<b>API</b>	Princípio Ativo ou Active Pharmaceutical Ingredients
<b>CQ</b>	Controlo de Qualidade
<b>FDA</b>	Food and Drugs Administration
<b>FDF</b>	Final Dosage Form
<b>FE</b>	Farmacopeia Europeia
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practices
<b>HPLC</b>	Cromatografia Líquida de Alta Performance ou High Performance Chromatography
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation
<b>ID</b>	Investigação e Desenvolvimento
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
<b>ISO</b>	International Standards Organization
<b>KF</b>	Karl-Fisher
<b>MCA</b>	Medicines Control Agency
<b>RSD</b>	Desvio Padrão Relativo
<b>TNE</b>	Transformações não-Estéreis
<b>WHO</b>	World Health Organization



# Enquadramento e Motivação

O Grupo AtralCipan é um grupo farmacêutico integrado que desenvolve, fabrica e comercializa princípios ativos (API's) e especialidades farmacêuticas. Teve como início uma farmácia localizada no bairro de Alcântara, em Lisboa, na década de 1940 que, com a gestão do negócio remodelada durante uma crise financeira, arrancou como grupo na forma de laboratório de produção de medicamentos, Laboratórios Atral, expandindo e exportando para Ásia e África até meados de 1949.

Com o aumento da produtividade e das exportações também na América Latina, na década de 1950 as instalações do grupo foram aprovadas pela Food and Drugs Administration (FDA) o que permitiu a exportação para os Estados Unidos da América e levou a que se acentuasse a necessidade de matérias-primas, os API's e antibióticos, o que despoletou a implementação de instalações capazes de os produzir, que viria a acontecer em 1963 com o complexo fabril Cipan (Companhia Industrial Produtora de Antibióticos). Também os produtos da Cipan viriam a ser aprovadas pela FDA, em 1965.

Os anos 2000 são marcados por uma reformulação do grupo, de modo a enfrentar as constantes mudanças dos mercados mundiais, e é criada a Beirafina SGPS, empresa que engloba todas as empresas dos diversos negócios do grupo, da qual fazem parte o Atral e a Cipan. Como o próprio nome indica, a Cipan fabrica e comercializa antibióticos para a indústria farmacêutica (API's – *Active Pharmaceutical Ingredients*) enquanto que o Atral é dedicado ao fabrico e comercialização de medicamentos, produto acabado com destinado ao consumo (FDF's – *Final Dosage Forms*)..

O complexo fabril da Cipan é constituído por uma unidade de síntese química (SQ), uma unidade de Transformações Não-Estéreis (TNE), uma unidade de fermentação industrial, uma instalação de fermentação piloto, uma unidade de kg-lab, uma unidade de isolamento e ainda uma instalação de recuperação de solventes.[1]

Este trabalho teve como foco a **validação da amostragem** no sector das TNE, onde são produzidos o Produto A e o Produto B. Esta validação tem como objetivo demonstrar que a técnica de amostragem utilizada na Cipan para estes produtos é válida, ou seja, **representativa** de todo o produto vendido sob a forma de lote.

Foi também desenvolvido um estudo sobre a qualificação de dois equipamentos pertencentes à TNE, o secador de leito fluidizado e o misturador, de forma a demonstrar que estas operações do processo (secagem e mistura) são válidas, ou seja, que o secador é capaz de secar de forma homogénea o Produto A e que o misturador é capaz de misturar o Produto A, ou seja, é capaz de garantir a **homogeneidade** da mistura.

Estas validações são essenciais para garantir a clientes e entidades reguladoras de que a Cipan segue as Good Manufacturing Practices (GMPs) e que os seus produtos têm qualidade comprovada, sem as quais não seria autorizada a introdução dos produtos nos mercados.

O pretendido é que os parâmetros a analisar, o doseamento e a humidade, estejam dentro dos limites de especificação, de forma a garantir que o produto produzido neste sector esteja de acordo com as especificações pretendidas pelo(s) cliente(s).

# 1. Qualidade na Indústria Farmacêutica

## 1.1 Qualidade

Em qualquer tipo de indústria é sempre necessário garantir que o que é produzido esteja tal como é pretendido pelo cliente, e por esse motivo é feito um controlo de qualidade realizando análises a amostras do produto em várias etapas do processo. É estritamente necessário, uma vez que com o avanço tecnológico cada vez mais acentuado as exigências de mercado são cada vez maiores, para que uma empresa seja capaz de vender o seu produto, que seja assegurada a sua qualidade, principal razão que leva um consumidor a preferir os seus produtos em detrimento de produtos semelhantes de empresas concorrentes [2]

Porém, na indústria farmacêutica há uma preocupação acrescida para garantir a qualidade dos produtos, uma vez que os produtos são para consumo humano. Com isto em mente, não só as empresas produtoras, mas também distribuidores, consumidores e entidades reguladoras, são responsáveis por fiscalizar todo o processo envolvente ao produto: desde os materiais de partida, passando pelas várias operações do processo e até ao produto final.[3]

Existem diversas organizações de regulamento autoritário dedicadas a esta fiscalização, como é exemplo a Food and Drugs Administration (FDA, dos Estados Unidos) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARNED, Portugal), que sugerem orientações sobre a produção, gestão de riscos associados, e sistema de qualidade na indústria farmacêutica.

Na Cipan, é especialmente importante a certificação por parte de estas organizações uma vez que o INFARMED regula e supervisiona os sectores de medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal com jurisdição em território nacional [4], e a FDA é uma agência inserida no Departamento de Saúde e Serviços Humanos, do governo dos Estados Unidos da América (EUA), cuja funções é o supervisionamento de produtos médicos, tabaco, alimentos e políticas e operações de regulamento a nível global, e cujo aval permite a exportação de produtos para os EUA [5].

Para isso, a Cipan segue as orientações sugeridas pela *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), que resultou de um entendimento entre organizações de regulamento autoritário e indústrias farmacêuticas de diversos países da Europa, EUA e Japão, acerca de aspectos técnicos e científicos de medicamentos. Atualmente estas orientações são aceites a nível global, e sugerem GMP's e sistemas de gestão dos riscos para um bom sistema de qualidade farmacêutico para API's.

### 1.1.1 GMP's - Good Manufacturing Practices

As GMP's são regulamentos sugeridos que servem para garantir que, no caso da Cipan, os API's produzidos sejam seguros, eficazes e tenham os requisitos propostos. O não cumprimento destes regulamentos pode ter consequências graves para os consumidores e para a empresa, pelo que é fundamental aplica-los para que os produtos sejam autorizados a serem inseridos no mercado.

As GMP's devem ser obedecidas por toda a estrutura da empresa envolvida na produção e aprovação do produto final[6]:

- O processo de produção deverá estar de acordo com os procedimentos escritos e pré-aprovados, de modo a garantir que os API's são produzidos com a qualidade exigida e contém as especificações pressupostas;
- Todos os passos do processo de produção, a limpeza de equipamentos e o procedimento de amostragem, todo o tipo de métodos e técnicas utilizadas para controlo de qualidade devem estar validados e comprovados;
- O processo de produção deve estar aprovado, o pessoal deve ser qualificado, o equipamento e instalações adequadas, rótulos e embalagens corretas;
- O processo de produção deve ser revisto e acompanhado regularmente com o objetivo de verificar a sua consistência, e todos os procedimentos devem ser documentados.

### 1.1.2 Sistema de Gestão dos Riscos

Um sistema de gestão dos riscos é fundamental para um sistema de qualidade eficaz, pelo que tem vindo a ser implementado princípios de gestão dos riscos em diversas áreas de negócio e inclusive de governos e claro, na indústria farmacêutica.

Na indústria farmacêutica é de primordial importância, uma vez que associado ao risco de potenciais danos nos seus produtos está também implícito um risco direto para os consumidores, podendo ocorrer danos graves na saúde pública.

Um bom sistema de gestão dos riscos permite manter a qualidade de um produto, garantindo que é possível identificar e controlar problemas que possam ocorrer durante a produção, bem como permite uma maior facilidade na tomada de decisões e ainda assegurar a entidades reguladores e clientes de que a empresa é capaz de lidar com potenciais riscos.

Existem diversas metodologias que podem e devem se aplicadas: análise de modos de falha e seus efeitos (FMEA), análise da criticidade de modos de falha e seus efeitos (FMECA), análise da árvore de falhas (FTA), análise de perigos e controlos de pontos críticos (HACCP), análise de perigos operacionais (HAZOP), análise preliminar dos riscos (PHA), entre outros.

Estas metodologias são aceites e são sugeridas no Q9 – Quality Risk Management, orientações do ICH e aplicadas na Cipan.[7]

### 1.1.3 Validações

Como é referido nas GMP's, é essencial proceder à validação de todas as etapas do processo de produção, métodos e técnicas utilizadas para controlo de qualidade.

Uma *validação* não é mais que comprovar que determinado procedimento, processo, equipamento, material ou operação é funcional e que o objetivo destes é cumprido.

Todas as validações são verificadas quando é realizada uma auditoria ou inspeção por parte da FDA e/ou Infarmed, pelo que é de crucial importância a sua realização e documentação.

A política global, intenções e abordagem para validação da empresa, incluindo a validação dos processos de produção, procedimentos de limpeza, métodos analíticos, procedimentos de controlo de teste durante o processo, sistemas informatizados e as pessoas responsáveis pela construção, revisão, aprovação e documentação de cada fase de validação, deve ser documentada. [6]

No caso da Cipan, e no âmbito deste trabalho, foi necessário efetuar:

- a validação das operações de secagem e mistura, através das qualificações do secador e misturador respetivamente, duas etapas do processo de produção de Produto A,
- a validação da técnica de amostragem do lote final para Produto A e Produto B.





## 2. Amostragem na indústria farmacêutica

### 2.1 Amostragem

. A amostragem começou a ser utilizada na indústria como processo de avaliação de qualidade de produtos após a 1ª Guerra Mundial (1914-18), permitindo um controlo de qualidade também durante a produção [3]. A realização de uma boa amostragem é especialmente importante na indústria farmacêutica e alimentar, uma vez que os seus produtos são destinados a consumo humano.

A amostragem constitui na maioria dos casos a única forma de obter informação sobre uma determinada realidade que importa conhecer. A técnica de amostragem envolve a seleção, a partir da população total, de um subconjunto de indivíduos/objetos sobre os quais são efetuadas medições. Estas medições servirão para estimar propriedades (ou parâmetros) relacionadas com o total da população. A amostragem está inerente a qualquer campo de pesquisa pelo que constitui uma ferramenta fundamental para, num curto espaço de tempo e pelo uso de amostras, obter conclusões sobre uma população [8].

O procedimento de amostragem deve ser apropriado ao objetivo com que é realizado, aos riscos associados e aos inerentes erros de decisão, aos controlos a aplicar às amostras e ao produto que é necessário analisar.

Todas as operações relacionadas com a amostragem devem ser realizadas por pessoal qualificado e com formação, com o máximo de cuidados de higiene, utilizando material e equipamentos apropriados. Qualquer contaminação das amostras pode colocar em perigo a veracidade dos testes aplicados a estas [9].

No que toca a amostragem, o pretendido é que:

- 1 – As amostras sejam representativas do lote de onde são retiradas;
- 2 – Os procedimentos de amostragem especifiquem o número de amostras, o local de onde retirar as amostras e a quantidade de material a retirar das barricas e/ou sacos que o contêm;
- 3 – O número de amostras e o tamanho da amostra tenha em consideração a criticidade e variabilidade do material e a quantidade necessária para análise.

Para tal é necessário um plano de amostragem, com racional científico que providencie homogeneidade e representatividade das amostras, ou seja, as amostras devem ser representativas do material de onde são retiradas e conter as mesmas propriedades [10]

Um plano de amostragem deve ter sempre em consideração o aspeto qualitativo e quantitativo da amostragem. O aspeto qualitativo é quais os amostradores e as técnicas utilizadas, como são utilizadas e quais os locais de retirada de amostras. O aspeto quantitativo é o número de amostras e o tamanho da amostra [11]

Dependendo do tipo de material (sólidos, líquidos, etc.) a amostrar, e das diferentes etapas onde a amostragem é realizada (matérias-primas, produtos intermédios ou produto final), o plano de amostragem difere. No caso em estudo são sólidos em pó, API's, que em companhias como a Cipan é o produto final.

É crucial reunir esforços para definir um plano de amostragem que seja fundamentado, pois é sobre as análises às amostras que são tomadas decisões.

### 2.1.1 Estado da Arte

Existem diversos documentos que sugerem diferentes abordagens, pensamentos e problemas dos diversos aspetos da amostragem referidos anteriormente.

#### Amostradores e Técnicas

Os amostradores utilizados para retirar amostras dependem essencialmente do estado físico material a amostrar. Existem diversos tipos diferentes de amostradores, e os mais utilizados para sólidos em pó na indústria farmacêutica são:

1 – The sampling thief (**figura 2.1**) [12]:

Este dispositivo consiste num cilindro exterior e um tubo oco interior com ranhuras para permitir a entrada do pó no cilindro interior. Na primeira etapa do procedimento de amostragem, este dispositivo é inserido no material que se pretende amostrar e o tubo interior é rodado de modo que as ranhuras correspondentes fiquem em lados opostos. O segundo passo consiste em rodar o tubo interior para alinhar os dois conjuntos de ranhuras, permitindo assim que o pó entre para o amostrador. Em terceiro lugar, o tubo interior é rodado novamente para manter o pó no dispositivo, que é então retirado. Este dispositivo é o mais utilizado na amostragem de produto final, quando o produto já se encontra nas barricas e/ou sacos, pois permite uma amostragem aleatória.



**Figura 2.1 - Exemplo de um sampling thief.**

2 – Scoop (**figura 2.2**) [9]:

Semelhante a uma colher ou uma pequena pá, de forma arredondada. A amostra deve ser retirada num movimento único e transferida para um frasco, e deve evitar-se bater na colher para remover o pó. À semelhança do dispositivo anterior, é utilizado na amostragem de produto final,

porém a amostra é retirada do topo da barrica e/ou saco, pelo que vai ter um erro de amostragem superior.



**Figura 2.2 - Exemplos de Scoops para amostragem de pós na indústria farmacêutica.**

### 3 – The sampling spear (**figura 2.3**) [9]

São muito utilizados para retirar amostras de sacos, porque são baratos, simples e rápido. O diâmetro externo varia entre os 12 e os 25 mm, e o comprimento varia entre os 40 e 45 cm. O dispositivo penetra o saco com o pó e este vai ficar nas ranhuras. Este dispositivo é utilizado na amostragem de materiais sólidos, porém é mais comum usar-se na amostragem de matérias-primas.



**Figura 2.3 - Exemplos de sampling spears.**

Na literatura não há orientações específicas sobre o local (topo, centro, fundo, esquerda ou direita) de onde retirar a amostra de cada barrica, sendo apenas sugerido que se realize uma amostragem aleatória e uma amostra composta, ou seja, são retiradas de variados locais (normalmente topo e fundo das barricas) para serem misturadas numa só amostra, sendo posteriormente recolhida a quantidade de amostra necessária para as análises do Controlo de Qualidade (CQ). A amostra composta permite quantificar a variabilidade das diferentes amostras e assegura de certo modo a homogeneidade e a representatividade dessa amostra, porém esta é problemática uma vez que pode camuflar uma amostra que esteja fora da especificação pretendida. Em nenhum dos casos de estudo é aplicada esta técnica.

## Número de Amostras

O número de amostras a retirar varia com o tipo de material, por exemplo, um produto que seja mais sensível à atividade microbiológica requer uma amostragem mais rigorosa. Porém, a regra que prevalece na indústria farmacêutica para o número de amostras a retirar é, para 'n' barricas e/ou sacos, o número de amostras a retirar é raiz de n, mais um. O número de amostras não deverá ser inferior a 12 nem superior a 36, e se houver menos de 12 barricas, todas devem ser amostradas. Ao que parece, não há evidência estatística que suporte esta regra, que surgiu em 1920 da necessidade de providenciar uma regra fácil de memorizar a inspetores agrícolas, e que desde 1926 tem vindo a ser contestada por diversos autores e defendida por outros.

Segundo o estudo de Saranadasa [13], esta regra não é sequer suficiente para declarar menos de 20% de defeitos numa população moderada, com grau de confiança elevado, e por isso não deveria ser usada para inferir sobre o rácio de defeitos da população. Este autor defende que o tamanho da população (número total de barricas) não devia influenciar o número de amostras, desde que a população tenha mais do que um dado número de barricas, e conclui no seu estudo que ocorrem frequentemente erros de aceitação de lotes com rácio de defeitos superior ao aceitável quando a regra da raiz de n mais um é utilizada como plano de amostragem.

Em 1950, Borland [14] realizou um estudo em que comparava a probabilidade de aceitar um lote 10% de defeituoso, para diversos tamanhos de lotes, e concluiu que para populações com número até 30 barricas, a regra da raiz de n mais um é aceitável de aplicar, mas quando maior a população, mais reduzida é esta probabilidade, o que implica que esta regra não providencia um nível constante de proteção contra a aceitação de lotes defeituosos.

J. Muralimanohar e K. Jaianand [15] realizaram um estudo para comprovar a efetividade da regra raiz de n mais um, e concluíram que esta fornece uma maneira simples para enumerar o número de barricas a amostra, mas no entanto existe alguma controvérsia sobre se essa regra é consistente ou estatisticamente válida. Então utilizaram uma curva característica da operação que mostrou que a implementação desta regra pode aumentar o potencial de más decisões, uma vez que releva diferentes níveis de aceitação de lotes diferentes, dependendo do número de barricas dos lotes.

Apesar de ter sido demonstrado que a regra não é estatisticamente válida, esta continuou a ser utilizada e ainda hoje é aceite por entidades reguladoras como a FDA, porém é rejeitada por outras como a Medicines Control Agency (MCA), do Reino Unido [10].

A International Standards Organization (ISO) recomenda que o número de barricas a amostrar seja escolhido de acordo com a **tabela 2.1**. Para cada 100 barricas adicionais, deve ser amostrada mais uma. Esta regra é apoiada e recomendada também pelo World Health Organization (WHO), para produtos finais. [16]

**Tabela 2.1 - Número recomendado de barricas a amostrar de um lote final.**

<b>Número de Barricas</b>	<b>Número de barricas a amostrar</b>
1 a 5	Todas
6 a 11	5
12 a 20	6
21 a 35	7
36 a 60	8
61 a 99	9
100 a 149	10
150 a 199	11
200 a 299	12
300 a 399	13

A escolha da regra a seguir para o número de amostras é apenas recomendada, e não imposta por lei, pelo que cabe a cada empresa a escolha da regra a utilizar. Porém, o método de amostragem da empresa têm de ser validado e aceite pelos clientes e entidades reguladoras, como referido anteriormente.

### **Tamanho da Amostra**

O tamanho da amostra refere-se à quantidade de produto a retirar, e no que diz respeito a API's, não existem diretrizes específicas nas normas vigentes das GMP's, pelo que apenas é exigido que o tamanho da amostra seja suficiente para que sejam realizados todos os testes necessários, incluindo repetições (se necessário) e retenção de amostras, e que esta seja homogênea e representativa do produto [10] [9].

Não existe formula quantitativa que resolva o problema do tamanho da amostra a retirar, pelo que normalmente é aplicado formulas resultantes de probabilidades, da experiencia e da intuição dos responsáveis pela amostragem [17].

Na literatura, existem diversas abordagens sugeridas para estimar o tamanho necessário para as amostras. Trottier e Dhodapkar [12] defendem que o tamanho da amostra deve ser escolhido tendo em consideração diversos fatores entre os quais o tamanho da partícula e a minimização dos erros associados à amostragem.

É necessário conseguir controlar os erros associados à aceitação do produto (erro de aceitação do produto quando o produto é defeituoso e erro de rejeição do produto quando o produto não tem defeitos) e através disso determinar o tamanho da amostra [18].

Na indústria farmacêutica, para medicamentos na sua forma final, desde 1990 que o tamanho de amostra mais aceite é 1 a 3 vezes a quantidade de API presente no medicamento. Para aplicar esta lógica aos API's, o tamanho teoricamente perfeito para a amostra seria a quantidade de API a utilizar na formulação do medicamento na sua forma final, o que é impraticável [10] [16].

Outra abordagem é a utilização da dose diária limite do API para um adulto e o máximo de impurezas especificadas que o API pode conter para determinar o tamanho de amostra necessário para verificar estas especificações [19].

Mais uma vez, o tamanho da amostra não é especificado nem imposto por lei, tendo no entanto que haver uma prova científica bem formulada, validada e aceite por entidades reguladoras e clientes.

### 2.1.2 Problemas

É evidente que amostragem tem diversos problemas. São mais as perguntas do que as respostas, há muitas opiniões diferentes e nem as entidades reguladoras muitas vezes conseguem especificar como amostrar e como resolver os problemas inerentes a esta.

A amostragem é considerada a 'mother lode' de todos os erros [20]. Variância existe sempre, porém é comum vir a descobrir que os problemas encontrados em processos de produção são significativamente proporcionados por erros de amostragem. É uma operação crítica em qualquer fase de um processo produtivo, pois sobre uma amostra recai sempre uma decisão: aceitação ou não aceitação do que é amostrado. Amostragem significativa não existe, no máximo, existe amostragem representativa.

O maior problema da amostragem na indústria de API's é que não há um consenso de como deve ser feita, que regras a aplicar na escolha dos amostradores, que técnicas utilizar, que regras para o número necessário de amostras e principalmente qual a quantidade necessária a amostrar, pois nada do que é utilizado atualmente é devidamente fundamentado e comprovado cientificamente, o que faz com seja levantadas questões e exigências pouco claras às quais as empresas não conseguem responder nem satisfazer.

## 2.2 Qualificação de Operações

A qualificação de operações é um procedimento necessário para evidenciar que as operações inerentes ao processo de produção são realizadas dentro dos parâmetros estabelecidos. Este procedimento é referido nas GMP's e é um dos pontos onde as entidades reguladoras fazem questão de inspecionar, pois é um procedimento diretamente associado à validação do processo de produção. É de referir que a qualificação de operações devem ser realizada e forma regular, de modo a garantir que não houve alterações nas performances dos equipamentos ou no modo de operação [6].

A qualificação de operações é, no fundo, um estudo na performance dos equipamentos, pelo que os equipamentos são testados e analisados através da amostragem do produto dentro ou à saída dos respetivos equipamentos.

No processo de produção de Produto A, após a formação do produto no reator, este é levado ao secador onde é realizada a operação de secagem para retirar o excesso de solvente. Nesta etapa o produto está na forma de componente. Após a secagem, o produto vai a um equipamento

misturador para homogeneizar o produto, juntando vários componentes e formando um lote final. De referir que um lote final é a junção de diversos componentes mas que pertencem todos à mesma reação, ou seja, provenientes do mesmo batch.

### 2.2.1 Operação de Secagem

Para esta operação, utilizam-se secadores de leite fluidizado para a secagem dos componentes do produto final húmido descarregado dos filtros cesto. Devido à sua capacidade, as secagens são feitas em várias cargas, que constituem partes do mesmo componente, e vários componentes correspondem a um lote, dependendo do tamanho pretendido para o lote. O produto seco é descarregado em sacos.

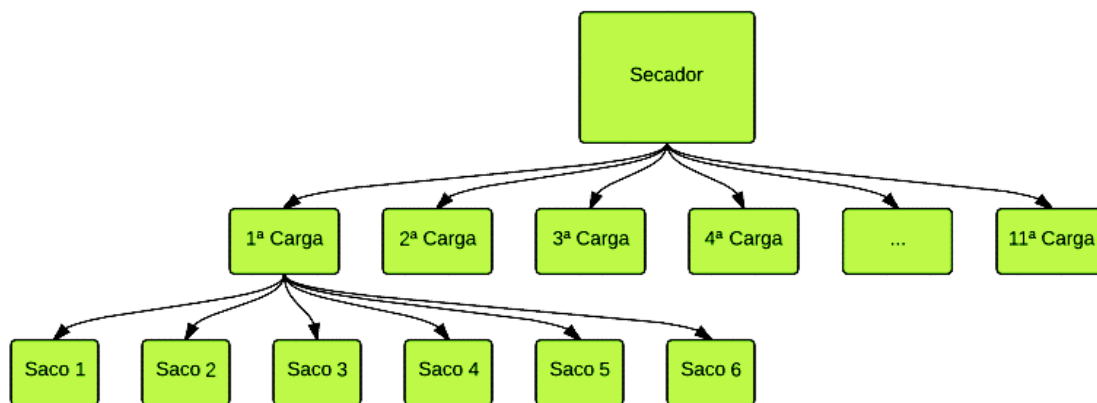


Figura 2.4 - Esquema ilustrativo das cargas e sacos de um componente à saída do secador.

O produto húmido é inserido no secador, onde é feita a operação de secagem e a sua temperatura é elevada até aos 60°C com entrada de ar quente a 70°C durante um intervalo de tempo que varia entre 1h15 e 1h30. Este estudo é realizado no Secador DLF103, pertencente ao sector das TNE's, para o Produto A.



**Figura 2.5 - Secador de leite fluidizado. (Nota: este secador não é o secador DLF103, é apenas um exemplo).**

O objetivo da qualificação da operação de secagem é demonstrar que em todas as cargas o desempenho do equipamento é adequado, isto é, a especificação da Humidade é cumprida. A seleção do parâmetro Humidade deve-se ao facto de este ser o melhor indicador da secagem do produto (durante a secagem verifica-se a redução da Humidade do produto). A especificação estabelecida é de 2%, segundo a farmacopeia europeia e é estabelecida pelo CQ da Cipan.

Como a seguir à operação de secagem há uma operação de mistura, não é necessária a preocupação com a homogeneidade do produto.

### 2.2.2 Operação de Mistura

Para esta operação, utilizam-se misturadores bicónicos para homogeneizar os vários componentes de produto final num lote. Os vários componentes do produto seco para lote final, que contém entre 1000 e 1500 Kg é descarregado para o misturador que tem uma capacidade até aos 3000 Kg. Cada operação de mistura dura 1 hora e é realizada à temperatura ambiente. O Misturador NC101, pertencente ao sector das TNE's é utilizado para realizar a mistura do produto seco, neste caso o Produto A, após a secagem. O produto é posteriormente descarregado em barricas, e cada carga completa de um misturador corresponde a um lote.





Figura 2.6 - Misturador bicônico. (Nota: este equipamento não é o misturador NC101, é apenas um exemplo).

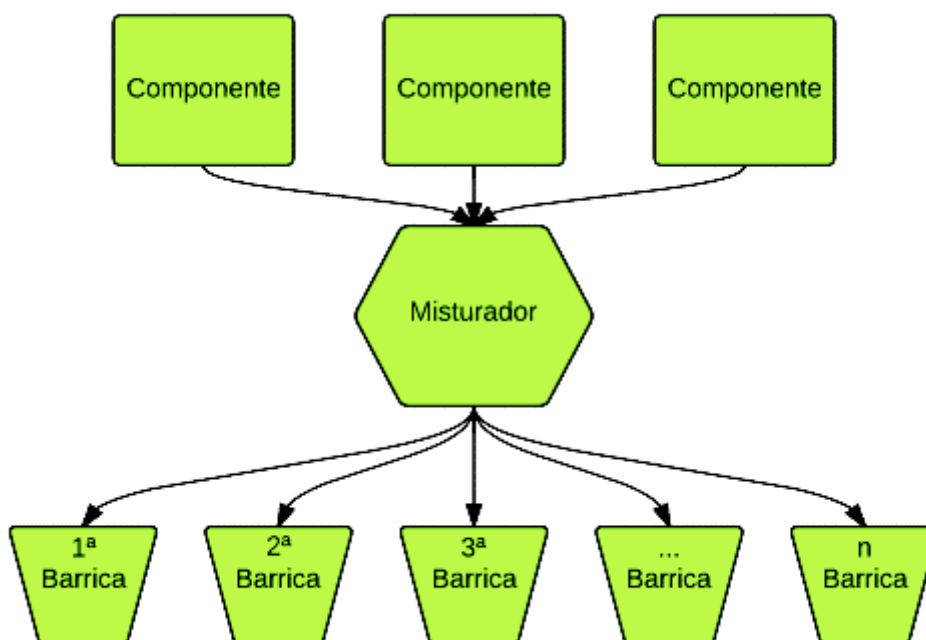


Figura 2.7 - Esquema ilustrativo da junção de componentes para mistura e saída do lote final em barricas.

O objetivo da validação da operação de mistura é demonstrar que o produto sai do misturador para as diversas barricas é completamente homogêneo, isto é, que a mistura é corretamente realizada e que o desempenho do equipamento é adequado.

O parâmetro escolhido para a realização desta validação é o doseamento tq e humidade, pois ambos permitem acompanhar a homogeneidade do produto. As especificações neste caso são essencialmente na similitude dos resultados, com significância estatística entre os resultados, que confirmem a homogeneidade do produto no lote final.

## 2.3 Métodos

### 2.3.1 Métodos estatísticos

Neste capítulo apresentam-se os testes estatísticos, os métodos analíticos e as técnicas de amostragem a utilizar no âmbito das validações.

#### Teste Anderson- Darling

O teste de Anderson-Darling (*Anderson-Darling test*) foi criado em 1952 pelos professores Theodore Wilbur Anderson, Jr. e Donald A. Darling.

O teste de Anderson-Darling serve para determinar se há normalidade dos dados de amostras, ou seja, se a população (às quais pertencem as amostras) pode ser considerada como seguindo uma distribuição normal.

A fórmula do teste é dada por:

$$A^2 = -N - S \quad \text{Equação 1}$$

Onde

$$S = \sum_{k=1}^N \frac{2k-1}{N} [\ln F(Y_k) + \ln(1 - \ln F(Y_{N+1-k}))] \quad \text{Equação 2}$$

O procedimento segue seis passos:

- 1) Os dados  $X_i$ , para  $i = \{1, \dots, n\}$ , que irão ser testados, devem ser ordenados do menor para o maior;
- 2) A média e o desvio padrão são calculados da amostra de  $X$ ;
- 3) Os valores  $X_i$  são padronizados da seguinte forma:

$$Y_i = \frac{X_i - \bar{X}}{s} \quad \text{Equação 3}$$

4) Com uma função distribuição acumulada de uma normal padronizada  $\Phi$ ,  $A^2$  é calculado utilizando-se:

$$A^2 = -n - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [(2i-1) \ln \Phi(Y_i) + (2(n-i)+1) \ln(1 - \Phi(Y_i))] \quad \text{Equação 4}$$

5)  $A^{*2}$ , um ajustamento de aproximação para o tamanho de amostra, é calculado utilizando-se:

$$A^{*2} = A^2 \left(1 + \frac{0,75}{n} + \frac{2,25}{n^2}\right) \quad \text{Equação 5}$$

6) Se  $A^{*2}$  for maior que 0,752, a hipótese de não normalidade é rejeitada com um nível de significância ( $\alpha$ ) de 5% [21].

Assim, se a hipótese de não normalidade for rejeitada, podemos afirmar que a população em estudo segue uma distribuição normal, pelo que é possível aplicar testes paramétricos.

### Intervalo de Confiança para a Média

Sendo  $\bar{X}$  a média de uma amostra de dimensão  $n$ , retirada de uma população com distribuição normal (previamente testada) de média  $\mu$  e desvio padrão  $\sigma$  ambos parâmetros desconhecidos, então a variável aleatória,

$$T = \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{n}}} \quad \text{Equação 6}$$

possui distribuição t-student com  $n-1$  graus de liberdade [22].

Um intervalo com  $100 \cdot (1-\alpha)\%$  de confiança para a verdadeira média populacional  $\mu$  será dado por:

$$P\left(-t_{\frac{\alpha}{2}; n-1} < \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{n}}} < t_{\frac{\alpha}{2}; n-1}\right) = 1 - \alpha \quad \text{Equação 7}$$

Rearranjando a equação,

$$P\left(\bar{X} - t_{\frac{\alpha}{2}; n-1} \times \frac{s}{\sqrt{n}} < \mu < \bar{X} + t_{\frac{\alpha}{2}; n-1} \times \frac{s}{\sqrt{n}}\right) = 1 - \alpha$$

Equação 8

O intervalo de confiança será apresentado na forma:

$$IC_{95\%} = \bar{X} \pm t_{\frac{\alpha}{2}; n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Equação 9

### Intervalo de Confiança para a Variância de Desvio Padrão

A partir da fórmula de cálculo do desvio padrão relativo  $\%RSD = \frac{s}{\bar{X}} \times 100$ , visto que é um quociente entre duas grandezas, cada uma delas apresentando uma variabilidade (erro ou incerteza) associada, a incerteza global para o quociente poderá ser estimado através da expressão geral:

$$Incerteza\ relativa = \left(\frac{\Delta_{RSD}}{RSD}\right)^2 = \left(\frac{\Delta s}{s}\right)^2 + \left(\frac{\Delta \bar{X}}{\bar{X}}\right)^2$$

Equação 10

Sendo  $X_1, X_2, \dots, X_n$  uma amostra retirada de uma distribuição normal (previamente testada) de parâmetros desconhecidos, então

$$\frac{(n-1) \times s^2}{\sigma^2}$$

Equação 11

Possui uma distribuição de probabilidade Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com n-1 graus de liberdade. Para 100.(1- $\alpha$ )% de confiança diremos que:

$$P\left(\chi^2_{1-\frac{\alpha}{2}; n-1} < \frac{(n-1) \times s^2}{\sigma^2} < \chi^2_{\frac{\alpha}{2}; n-1}\right) = 1 - \alpha$$

Equação 12

Rearranjando a equação,

$$P\left(\frac{(n-1) \times s^2}{\chi^2_{\frac{\alpha}{2}; n-1}} < \sigma^2 < \frac{(n-1) \times s^2}{\chi^2_{1-\frac{\alpha}{2}; n-1}}\right) = 1 - \alpha \quad \text{Equação 13}$$

Para o desvio padrão a incerteza associada estará compreendida no intervalo:

$$\sqrt{\frac{(n-1) \times s^2}{\chi^2_{\frac{\alpha}{2}; n-1}}} < \sigma < \sqrt{\frac{(n-1) \times s^2}{\chi^2_{1-\frac{\alpha}{2}; n-1}}} \quad \text{Equação 14}$$

Teremos então um intervalo de incerteza não centrado em torno de  $\sigma$  uma vez que a função distribuição de probabilidade  $\chi^2$  não é simétrica ( $\chi^2_{\frac{\alpha}{2}; n-1} \neq \chi^2_{1-\frac{\alpha}{2}; n-1}$ ) [23].

Assumindo que o desvio padrão populacional pode ser aproximado ao parâmetro populacional é possível calcular a dimensão  $\Delta s$  do intervalo de incerteza, e assim a incerteza  $\Delta \text{RSD}$ .

### ANOVA fator único

A ANOVA (análise de variância) é uma técnica estatística que permite proceder à comparação entre parâmetros de duas ou mais populações. Esta análise possibilita a repartição da variabilidade total dos dados experimentais pelas diversas componentes causadoras de variabilidade, sendo assim possível determinar que componentes são estatisticamente significativas.

O objetivo é estudar o efeito de  $a$  níveis numa determinada característica  $Y$ , realizando experiências sobre essa característica replicada  $n$  vezes. Estas observações são descritas pelo modelo de efeitos fixos:

$$Y_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij} = \mu + \tau_i + \varepsilon_{ij} \quad \text{Equação 15}$$

Onde

$Y_{ij}$  – observações independentes e Normalmente distribuídas com média  $\mu_i = \mu + \tau_i$  e variância homogênea  $\sigma^2$ ;

$\mu_i$  – valor esperado do grupo de observações correspondentes ao nível  $i$ ;

$\mu$  – média global ou média geral, que é um parâmetro comum a todos os níveis;

$\tau_i$  – parâmetro correspondente ao efeito do nível  $i$ ;

$\varepsilon_{ij}$  – variável aleatória Normalmente distribuída com valor esperado nulo e variância constante  $\sigma^2$ .

As hipóteses nula e alternativa para testar se há diferenças entre os níveis são:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_a$$

$$H_1: \mu_i \neq \mu_k \text{ para, pelo menos, um par } (i, k)$$

Os valores de Y obtidos representam-se por  $y_{ij}$ .

Seja  $Y_i$  a soma das observações correspondentes ao nível  $i$ ,  $\bar{Y}_i$  a respetiva média e do mesmo modo  $Y_{..}$  a soma das  $N=an$  observações e  $\bar{Y}_{..}$  a média global correspondente. Então, a Soma Total dos Desvios Quadráticos ou Variância Total ( $SS_T$ ) dos dados experimentais é dada por:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{Y}_{..})^2 \quad \text{Equação 16}$$

e tem  $(N-1)$  graus de liberdade.  $SS_T$  é a soma dos quadrados dos desvios de todas as observações em relação à média global e é equivalente a:

$$SS_T = n \sum_{i=1}^a (\bar{Y}_i - \bar{Y}_{..})^2 + \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{Y}_i)^2 = SS_B + SS_W \quad \text{Equação 17}$$

Em que  $SS_B$  é a variação entre os níveis, ou seja, é a soma ponderada dos quadrados das diferenças entre as médias dos níveis e a média global, com  $(a-1)$  graus de liberdade (porque é estudado a  $a$  níveis) e  $SS_W$  é a variação dentro dos níveis, ou seja, é a soma dos quadrados dos desvios das observações em relação às médias dos respetivos níveis., com  $N-a$  graus de liberdade.

O quociente entre  $SS_B$  e  $SS_W$  e o respetivo número de graus de liberdade são variâncias e são designadas por Desvios Quadráticos Médios ou Quadrados Médios, designados por  $MS_B$  e  $MS_W$ , dados por:

$$MS_W = \frac{SS_W}{N - a} \quad \text{Equação 18}$$

Assim é possível obter uma estimativa da variância comum  $\sigma^2$ , independentemente da hipótese nula ser verdadeira ou não, pela equação:

$$\hat{\sigma}^2 = MS_W = \frac{SS_W}{(N - a)}$$

Equação 19

Deste modo é possível testar a hipótese nula, usando a estatística  $F_0 = MS_B/MS_W$  que segue uma distribuição de Fisher com  $(a-1)$  e  $(N-a)$  graus de liberdade. O quociente é calculado e compara-se o valor com o valor crítico da distribuição de Fisher  $F_{\alpha;(a-1);(N-a)g.l.}$ . Se o valor de  $F_0$  for superior ao valor crítico, a hipótese nula é rejeitada, concluindo-se que há diferenças entre os níveis [3].

### Teste T Para a Diferença de Médias em Amostras Emparelhadas

Duas (ou mais) amostras dizem-se emparelhadas se os parâmetros das várias amostras estão de alguma forma relacionados entre si. Considerem-se então  $n$  observações emparelhadas de duas populações. Designando por  $D$  a variável definida pela diferença de duas observações emparelhadas, o teste é definido pelas hipóteses:

$$H_0: \mu_D = 0$$

$$H_1: \mu_D \neq 0$$

Os valores da variável  $D$  são determinados a partir das observações das amostras emparelhadas, ou seja, é calculada a diferença entre o valor do parâmetro de cada par de amostras, e com base nesses valores, é determinada a média  $\bar{D}$  e a variância  $S_D^2$ :

$$\bar{D} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n}$$

Equação 20

$$S_D^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{D})^2}{n - 1}$$

Equação 21

Se a normalidade dos dados estiver comprovada, a estatística de teste é definida por:

$$t_0 = \frac{\bar{D} - \mu_D}{\frac{S_D}{\sqrt{n}}} = \frac{\bar{D}}{\frac{S_D}{\sqrt{n}}}$$

Equação 22

sendo a hipótese nula rejeitada quando  $|t_0| > t_{\frac{\alpha}{2}; n-1}$  [3].

## 2.3.2 Métodos analíticos

É necessário proceder à análise das amostras recolhidas para avaliar os parâmetros pretendidos. Para tal recorre-se a métodos analíticos de análise instrumental, como a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e o Método Karl-Fisher (KF), ambos aplicados neste estudo.

### HPLC

A cromatografia é um método de separação poderoso que pode ser aplicado em todos os ramos da ciência, e permite separar compostos com componentes relacionados de misturas complexas.

A HPLC é o método de separação analítico mais utilizado, e isso deve-se à sensibilidade, exatidão e aplicabilidade em todo o tipo de substâncias tais como aminoácidos, proteínas, antibióticos, entre outros.

Este é o método utilizado pelo CQ para a determinação do doseamento *tal e qual* (tq) – a quantidade de cada substância presente numa composição química, sem água, e é realizado num equipamento de HPLC próprio. [24]

### Método Karl-Fisher

Este método serve para determinar o parâmetro humidade, em amostras sólidas ou líquidas, e pode ser realizado de duas formas diferentes: método de titulação colométrica e método de titulação volumétrica. O CQ da Cipan utiliza o método de titulação volumétrica, em que é utilizado um reagente denominado reagente KF, que contém iodo e que vai reagir quantitativamente com a água presente na amostra de acordo com a reação:



A humidade é obtida em percentagem no final da titulação, utilizando a fórmula:

$$Humidade(\%) = \frac{Volume\ Reagente\ Karl - Fisher\ consumido(mL) \times f\left(\frac{mg}{mL}\right)}{Peso\ da\ amostra\ (mg)} \times 100 \quad \text{Equação 23}$$

Em que f é o número de mg de água que correspondem a 1 mL do reagente de KF [25].



### 2.3.3 Técnica de Amostragem

A técnica de amostragem difere nas diferentes etapas do processo, bem como difere consoante o objetivo da amostragem e o que é que se vai amostrar. A técnica de amostragem utilizada na Cipan para controlo de qualidade de produto final é a seguinte:

- É retirada apenas uma amostra;
- O amostrador utilizado é o sample thief;
- A amostra é retirada da primeira barrica, à saída do misturador;

-A quantidade amostrada não é especificada em termos de peso, mas são enchidos 3 frascos de 9 mL e um frasco de 50 mL, um saco de 100g e um frasco de 'xarope' de 150 mL para retenção.

No que diz respeito às validações, são utilizadas diferentes técnicas de amostragem, de modo a que o estudo a realizar seja mais preciso e passível de comparar com a técnica descrita.

#### **Técnica de Amostragem para Qualificação da Operação de Secagem**

No caso da qualificação da operação de secagem, a técnica de amostragem a utilizar é a retirada de uma amostra de cada saco pertencente a cada carga do componente em estudo.

As amostras são retiradas no final da operação que, para este estudo, teve o total de 11 cargas, em que as 3 primeiras cargas deram origem a 6 sacos, enquanto que as restantes originaram 5 sacos, perfazendo um total de 58 amostras.

É utilizado o amostrador sample thief e a quantidade amostrada não é especificada em termos de peso, sendo utilizado o mesmo princípio descrito em cima.

#### **Técnica de Amostragem para Qualificação da Operação de Mistura**

Para qualificação da operação de mistura, a técnica de amostragem a utilizar é a seguinte:

- A amostragem é feita no interior do equipamento, no final da operação;
- São retiradas amostras de diferentes pontos no interior do equipamento, segundo as orientações espaciais e em dois níveis, como ilustrado nas figuras 8 e 9;
- De cada ponto são retirados duplicados, perfazendo um total de 20 amostras.

O objetivo desta técnica de amostragem segundo as orientações espaciais e em dois níveis é para garantir que em qualquer ponto o misturador, no final da operação, o produto é completamente homogéneo.

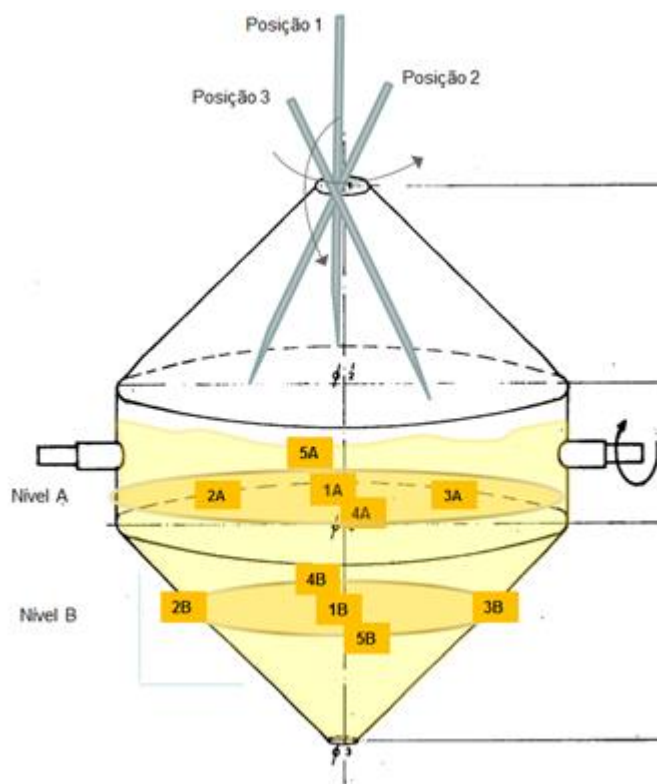


Figura 2.8 - Os níveis A e B de onde são retiradas as amostras no interior do misturador.

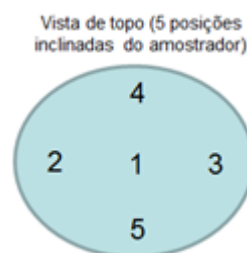


Figura 2.9 - As posições com vista de topo.

## Técnica de Amostragem para Validação de Amostragem

Para a validação de amostragem, a técnica de amostragem a utilizar, tanto para o Produto A como para a Produto B, é a seguinte:

- A amostragem é feita no final do processo de produção, para lotes finais;
- São retiradas amostras das barricas de lote final segundo a razão da raiz quadrada de  $n$  mais um, em que  $n$  é o número de barricas do lote final, perfazendo um total de 18 amostras para cada lote de Produto A (3 lotes) e 11 amostras para dois lotes e 13 para outros lotes de Produto B (3 lotes);
- O amostrador utilizado é o sample thief;
- A quantidade amostrada não é especificada em termos de peso, sendo utilizado o mesmo princípio descrito em cima.

## 3. Metodologias

### 3.1 Qualificação da Operação de Secagem

Cada amostra é analisada pelo CQ, responsável por aplicar o método KF seguindo as instruções do protocolo interno 'C230IT02037\_3\_Determinação da Humidade pelo Método de Karl-Fisher', adaptado da instrução técnica da Farmacopeia Europeia (FE).

Após a obtenção dos valores de humidade de cada amostra, é aplicado o Teste Anderson-Darling, de modo a verificar a normalidade dos dados. Se se verificar a normalidade dos dados, é possível aplicar o teste estatístico do intervalo de confiança para a média, referido anteriormente, para posteriormente comparar os resultados deste teste com os critérios de aceitação. Este teste é efetuado carga a carga e para o conjunto de todas as cargas.

Se os resultados do teste estatístico estiverem dentro dos critérios, é validada a operação de secagem.

#### **Critérios de Aceitação**

- 1 – Os dados seguem uma distribuição normal;
- 2 – Todos os resultados e o limite máximo do intervalo de confiança da média dos resultados, carga a carga e do conjunto dos dados, é inferior a 2%. É 2% porque é este o limite de especificação da farmacopeia europeia.

Neste caso não se faz controlo da *variabilidade* porque este critério não é crítico. Na verdade o equipamento que homogeneiza o produto não é o secador mas sim o misturador (operação seguinte).

### 3.2 Qualificação da Operação de Mistura

Cada amostra é analisada pelo CQ, responsável por aplicar o método HPLC e KF seguindo as instruções dos protocolos internos 'C230IT02106\_7\_Determinação do Doseamento e Substâncias Relacionadas do Produto A, segundo a FE' e 'C230IT02037\_3\_Determinação da Humidade pelo Método de Karl-Fisher', adaptados da instrução técnica da FE.

Após a obtenção dos valores de doseamento tq e de humidade de cada amostra, foi aplicado o Teste Anderson-Darling para ambos os parâmetros, de modo a verificar a normalidade dos dados. Verificando-se a normalidade dos dados, é possível aplicar os testes paramétricos referidos anteriormente, nomeadamente a ANOVA e o Teste T para a diferença de médias em

amostras emparelhadas para posteriormente comparar os resultados desses testes com os critérios de aceitação.

Se os resultados dos testes estatísticos estiverem dentro dos critérios, é validada a operação de mistura.

### **Critérios de Aceitação**

- 1 – Os dados seguem uma distribuição normal;
- 2 – Existe similitude, com significância estatística, entre os resultados para cada ponto e nível amostrado, ou seja,  $F_0 < F_{crítico}$ , com nível de significância de 5%.
- 3 – Não existe diferença significativa nas médias dos pontos emparelhados, ou seja,  $t_0 < t_{crítico\ bi-caudal}$ , com nível de significância de 5%.

## **3.3 Validação de Amostragem**

A validação de amostragem foi realizada para a Produto A e para o Produto B. O objetivo da validação de amostragem é demonstrar que a técnica de amostragem utilizada para o controlo de qualidade do produto é representativa de todo o produto, e por esse motivo, válida.

O parâmetro escolhido para a realização desta validação é o doseamento tq, pois é o que permite garantir a qualidade do produto. A técnica de amostragem utilizada é a referida anteriormente para recolha de amostras para análise.

Cada amostra de Produto A é analisada pelo CQ, responsável por aplicar o método HPLC seguindo as instruções de um protocolo interno, adaptado da instrução técnica da Farmacopeia Europeia.

Para a Produto B, a análise das amostras foi realizada nos laboratórios na secção de Investigação e Desenvolvimento (ID) da Cipan, no âmbito deste estudo, seguindo os procedimentos descritos na instrução técnica C230IT02043 da FE, para determinação do doseamento tq de Produto B [26].

O método C230IT02043 é um método cromatográfico (HPLC) que está descrito na FE. Neste estudo pretende-se determinar o doseamento de Produto B em cada amostra retirada.

Para tal é necessária a injeção de soluções no equipamento de HPLC, previamente preparadas segundo a instrução de trabalho.

A injeção é feita pela seguinte ordem:

- Solução 'Branco', com tempo de corrida de 15 minutos;
- Solução Padrão (a), com tempo de corrida de 1 hora;
- Solução Padrão (e);
- Solução Padrão (f);
- Soluções Amostras;

- Solução Padrão (a) 6 vezes.

Para as restantes soluções o tempo de corrida é 5 vezes o tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma da Solução Padrão (a). O equipamento utilizado foi o Aparelho de HPLC Alliance HPLC System Waters 2695 (**figura 3.1**), equipado com um detetor Photodiode array, um sistema de aquisição de dados e um módulo de separação. A coluna utilizada foi a coluna Phenomenex Polymer X, RP-1 100A, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, Serial number 708272-1. A lista de equipamentos fica completa com um banho de ultra-sons, um medidor de pH, uma balança analítica e material de vidro variado.



**Figura 3.1 - Aparelho de HPLC Alliance HPLC System Waters 2695.**

Os reagentes utilizados foram:

- Hidrogenofosfato dipotássico ( $K_2HPO_4$ );
- Metabissulfito de sódio ou dissulfito de sódio ( $Na_2S_2O_5$ );
- EDTA disódico (ededato ou versenato de sódio);
- Bissulfato de tetrabutilamónio (Hidrogenossulfato de tetrabutilamónio);
- Butanol terciário (2-metil-2-propanol ou ter-butanol) ( $C_4H_{10}O$ );
- Hidróxido de Sódio ( $NaOH$ );
- Ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ );
- Ácido clorídrico concentrado ( $HCl$ );
- Água para HPLC.

A preparação da fase móvel é realizada de acordo com o descrito na instrução técnica C230IT02043, com um balão volumétrico de 2000 mL e juntando Butanol terciário (144g com 200 mL de água), 200 mL de solução hidrogenofosfato dipotássico a pH 8,0, 400 mL de solução hidrogenossulfato de tetrabutilamónio a pH 8,0, 20 mL de EDTA disódico a pH 8,0 e completar o volume com água para HPLC. Todas as soluções foram submetidas a um ajuste de pH com soluções diluídas de ácido fosfórico e de hidróxido de sódio.

São utilizados padrões e amostras para este estudo:

- Produto A, lote 302.55T001 (Act FE 97,3%);
- Produto C, lote 95255S001 (Act FE 100,8%);
- Produto D, lote 95355S001 (Act FE 93,2%);
- Produto E, lote 95455S001 (Act FE 90,2%);

- Amostras: Produto B, lote 305.45 Q011, Q012, Q013, Q014 e Q015. (61 amostras).

A preparação das soluções é feita do seguinte modo:

Solução diluída de Ácido Fosfórico R: Pesar 115 g de Ácido Fosfórico concentrado, adicionar a 885 g de Água e agitar.

Solução diluída de Hidroxido de sódio R: Pesar 8,5 g de Hidroxido de Sódio para balão de 100 mL, dissolver e completar o volume com Água.

Solução de Hidrogenofosfato Dipotássico 35 g/L, pH 8.0: Pesar 35g de Hidrogenofosfato Dipotássico para balão de 1000 mL, dissolver e completar o volume com Água. Acertar pH em 8,0 com solução diluída de Ácido Fosfórico R.

Solução de Bissulfato de Tetrabutilamônio 10 g/L, pH 8.0: Pesar 10 g de Bissulfato de Tetrabutilamônio para balão de 1000 mL, dissolver e completar o volume com Água. Acertar pH em 8,0 com solução diluída de Hidróxido de Sódio R.

Solução de EDTA disódico 40 g/L, pH 8.0: Pesar 40g de EDTA Dissódico para balão de 1000 mL, dissolver e completar o volume com Água. Acertar o pH em 8,0 com solução diluída de Hidroxido de Sódio R.

Solução de Metabissulfito de Sódio 40 g/L: Pesar 4 g de Metabissulfito de Sódio para balão de 100 mL, dissolver e completar o volume com Água.

As soluções a injetar são preparadas do seguinte modo:

Solução 'branco': Ácido clorídrico 0,05M.

Solução amostra: Pesar cerca de 62,5 mg de Produto B para balão de 50 mL, dissolver em 2,5 mL de Água, adicionar 0,5 mL de solução de Metabissulfito de Sódio e deixar repousar durante 16h-24h a 20-25°C, em local escuro. Após 16-24h adicionar 25 mL de Ácido Clorídrico 0,05M, agitar para dissolver e completar o volume com Água.

Solução padrão (a): Pesar cerca de 25 mg de Produto A para balão de 25 mL, dissolver em Ácido Clorídrico 0,01M e completar com o mesmo ácido.

Solução padrão (b): Pesar cerca de 6,25 mg de Produto C para balão de 25 mL, dissolver em Ácido Clorídrico 0,01M e completar com o mesmo ácido.

Solução padrão (c): Pesar cerca de 5 mg de Produto D para balão de 50 mL, dissolver em Ácido Clorídrico 0,01M e completar com o mesmo ácido.

Solução padrão (d): Pesar cerca de 5 mg de Produto E para balão de 25 mL, dissolver em Ácido Clorídrico 0,01M e completar com o mesmo ácido.

Solução padrão (e) [Solução Resolução]: Misturar 1 mL de solução padrão (a), 2 mL de solução padrão (b) e 5 mL de solução padrão (d) em balão volumétrico de 25 mL e completar com Ácido Clorídrico 0,01M.

Solução padrão (f): Misturar 20 mL de solução padrão (b), 10 mL de solução padrão (c) e 2,5 mL de solução padrão (d) em balão volumétrico de 100 mL e completar com Ácido Clorídrico 0,01M.

No final, são aceites as amostras com valores de doseamento compreendidos no intervalo 81% - 100%.

O tratamento de resultados também é realizado segundo a mesma instrução técnica. O equipamento fornece as áreas dos picos correspondentes às substâncias presentes na amostra, pelo que é necessário calcular o fator de conversão, através da área do pico e da concentração do padrão do Produto A:

$$Fator\ de\ convers\tilde{a}o = \frac{\mathit{Área}_{Padr\tilde{a}o\ Cloridrato\ de\ Tetraciclina}}{Concentra\tilde{c}\tilde{a}o_{Padr\tilde{a}o\ Cloridrato\ de\ Tetraciclina}} \quad \text{Equa\~c\~ao\ 24}$$

É possível então calcular a concentração de Produto A em cada amostra:

$$C_{da\ amostra\ de\ Cloridrato\ de\ Tetraciclina} = \frac{\mathit{Área\ do\ pico\ obtida}}{Fator\ de\ convers\tilde{a}o} \quad \text{Equa\~c\~ao\ 25}$$

Para o cálculo da concentração de Produto B em cada amostra, utiliza-se a seguinte equação:

$$C_{Limeciclina} \left( \frac{mg}{mL} \right) = C_{Cloridrato\ Tetraciclina} \times \frac{MM_{Tetraciclina}}{MM_{Cloridrato\ Tetraciclina}} \times \frac{MM_{Limeciclina}}{MM_{Tetraciclina}} \quad \text{Equa\~c\~ao\ 26}$$

E de seguida, o doseamento tq de Produto B em cada amostra:

$$Doseamento\ Limeciclina\ (\%) = \frac{C_{Limeciclina} \left( \frac{mg}{mL} \right) \times Volume\ solu\~c\~ao\ (mL)}{massa\ pesada\ da\ amostra\ (mg)} \times 100 \quad \text{Equa\~c\~ao\ 27}$$

Após a obtenção dos valores de doseamento tq de cada amostra, é aplicado o Teste Anderson-Darling, de modo a verificar a normalidade dos dados de cada lote. Se se verificar a normalidade dos dados, é possível aplicar os testes estatísticos referidos anteriormente, nomeadamente o intervalo de confiança para a média, o intervalo de confiança para a variância e o cálculo do RSD, para posteriormente comparar os resultados desses testes com os critérios de aceitação.

Se os resultados dos testes estatísticos estiverem dentro dos critérios, é validada a amostragem.

### **Crêterios de Aceitação**

- 1 – A normalidade dos dados não poderá ser rejeitada, ou seja, os dados seguem uma distribuição normal;
- 2 – O valor de doseamento obtido pela amostra do CQ para cada lote encontra-se dentro do intervalo de confiança do respetivo lote;
- 3 – O valor de RSDmáx do lote é  $\leq 5\%$ .



## 4. Discussão dos Resultados

Apresentam-se os resultados de todos os testes aplicados a cada conjunto de dados.


### 4.1 Qualificação da Operação de Secagem

Todos os valores de humidade de todas as amostras de cada carga, encontram-se em anexo.


O teste de Anderson-Darling para o conjunto de dados de todas as cargas deu  $A^{*2} = 0,392$  que é menor que 0,752, pelo que não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados para um nível de significância de 5%. O teste completo encontra-se em anexo.

As **tabelas 4.1 a 4.11** indicam a média, o desvio padrão e o intervalo de confiança calculados para cada carga.


**Tabela 4.1 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 1ª carga do secador.**

1ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t\alpha/2, n-1$
0,62	0,04	2,57
Intervalo de Confiança 95%		
0,62	±	0,05
0,57		0,67

**Tabela 4.2 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 2ª carga do secador.**

2ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t\alpha/2, n-1$
0,56	0,05	2,57
Intervalo de Confiança 95%		
0,56	±	0,05
0,51		0,61

**Tabela 4.3 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 3ª carga do secador.**

3ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t\alpha/2, n-1$
0,55	0,01	2,57
Intervalo de Confiança 95%		
0,55	±	0,01
0,54		0,56

**Tabela 4.4 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 4ª carga do secador.**


4ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t\alpha/2, n-1$
0,55	0,04	2,78
Intervalo de Confiança 95%		
0,55	±	0,06
0,49		0,61

Tabela 4.5 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 5ª carga do secador.


5ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t_{\alpha/2, n-1}$
0,59	0,01	2,78
Intervalo de Confiança 95%		
0,59	±	0,02
0,57		0,61

Tabela 4.6 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 6ª carga do secador.


6ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t_{\alpha/2, n-1}$
0,58	0,02	2,78
Intervalo de Confiança 95%		
0,58	±	0,03
0,55		0,61

Tabela 4.7 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 7ª carga do secador.


7ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t_{\alpha/2, n-1}$
0,53	0,03	2,78
Intervalo de Confiança 95%		
0,53	±	0,04
0,49		0,57

Tabela 4.8 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 8ª carga do secador.


8ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t_{\alpha/2, n-1}$
0,46	0,08	2,78
Intervalo de Confiança 95%		
0,46	±	0,11
0,35		0,57

Tabela 4.9 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 9ª carga do secador.


9ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t_{\alpha/2, n-1}$
0,53	0,07	2,78
Intervalo de Confiança 95%		
0,53	±	0,09
0,44		0,62

Tabela 4.10 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 10ª carga do secador.




10ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t_{\alpha/2, n-1}$
0,47	0,04	2,78
Intervalo de Confiança 95%		
0,47	±	0,06
0,41		0,53

Tabela 4.11 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para a 11ª carga do secador.

11ª Carga		
Média	Desvio Padrão	$t_{\alpha/2, n-1}$
0,53	0,01	2,78
Intervalo de Confiança 95%		
0,53	±	0,01
0,52		0,54

De igual modo, a **tabela 4.12** indica a média, o desvio padrão e o intervalo de confiança para a média para o conjunto total das amostras.

Tabela 4.12 - Média, desvio padrão e intervalo de confiança para todas as amostras do secador.

Componente		
Média	Desvio Padrão	$t_{\alpha/2, n-1}$
0,54	0,06	2,00
Intervalo de Confiança 95%		
0,54	±	0,02
0,52		0,56

### Critérios de Aceitação

Pela aplicação do Teste de Anderson-Darling comprovou-se que os dados seguem de facto uma distribuição normal, pelo que o primeiro critério de aceitação é cumprido.

É possível verificar que o limite máximo dos intervalos de confiança para a média obtidos dos resultados, carga a carga e no conjunto, são todos inferiores aos 2% estipulados pelo limite de especificação. De facto, o maior valor do limite máximo verificado pertence à 1ª Carga e o seu valor é 0,67%, valor bastante inferior ao limite permitido. Desta forma, o segundo critério de aceitação é cumprido.

Todos os resultados satisfazem os critérios de aceitação.

## 4.2 Qualificação da Operação de Mistura

Todos os valores de humidade e doseamento tq de todas as amostras retiradas do misturador, para os 3 lotes, encontram-se em anexo.

Os resultados do teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento tq e humidade para os 3 lotes encontram-se na **tabela 4.13**, e verifica-se que em todos os casos  $A^{*2}$  é menor que 0,752 pelo que não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados para um nível de significância de 5%. O teste completo encontra-se em anexo

Tabela 4.13 - Resultado do teste de Anderson-Darling para os diferentes lotes e parâmetros, no misturador.

	Doseamento	Humidade
Lote	$A^{*2} =$	$A^{*2} =$
Q008	0,581	0,751
Q009	0,704	0,675
Q010	0,271	0,749

Após a garantida normalidade dos dados, obteve-se a ANOVA para os 3 lotes, em ambos os parâmetros, como podemos verificar na **tabela 4.14**.

**Tabela 4.14 – Comparação do F0 obtido na ANOVA de cada lote em cada parâmetro com o Fcrítico ( $\alpha=5\%$ ).**

ANOVA			
Lote	Parâmetro	F0	Fcrítico ( $\alpha=5\%$ )
Q008	Humidade	0,057	5,317655072
	Doseamento	0,019	
Q009	Humidade	0,231	
	Doseamento	0,037	
Q010	Humidade	1,227	
	Doseamento	0,402	

De seguida, apresentam-se na **tabela 4.15** os resultados do Teste T, aplicado ao doseamento para os 3 lotes.

Todas as tabelas ANOVA e da análise emparelhada encontram-se em anexo.

**Tabela 4.15 - Valores de t0 para cada lote em cada parâmetro em comparação com o tcrítico ( $\alpha=5\%$ ).**

Lote	t0 (doseamento)	t0 (humidade)	tcrítico ( $\alpha=5\%$ )
Q008	0,251	0,616	2,262
Q009	0,439	-0,429	
Q010	0,840	0,665	

### Critérios de Aceitação

Pela aplicação do Teste de Anderson-Darling comprovou-se que todos os dados seguem de facto uma distribuição normal, pelo que o primeiro critério de aceitação é cumprido.

Com a ANOVA é possível comprovar que para ambos os parâmetros nos três lotes estudados, existe similitude entre os resultados, uma vez que  $F_0 < F_{crítico}$ , com nível de significância de 5%, e portanto, o segundo critério de aceitação é cumprido.

Não existe diferença significativa nas médias dos pontos emparelhados em nenhum dos lotes, pois todos apresentam  $t_0 < t_{crítico\ bi-caudal}$  com nível de significância de 5%, logo o terceiro critério também é cumprido.

## 4.3 Validação de Amostragem

### Produto A

Todos os valores de doseamento  $t_q$  de todas as amostras recolhidas, para os 3 lotes, encontram-se em anexo.

Os resultados do teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento  $t_q$  para os 3 lotes encontram-se na **tabela 4.16**, e verifica-se que em todos os lotes  $A^{*2}$  é menor que 0,752 pelo que não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados para um nível de significância de 5%. O teste completo encontra-se em anexo.

**Tabela 4.16 - Resultados do teste de Anderson-Darling para o Produto A, na validação de amostragem.**

Doseamento	
Lote	$A^{*2} =$
Q008	0,140
Q009	0,157
Q010	0,429

Nas **tabelas 4.17 a 4.19** apresentam-se os resultados, lote a lote, dos valores de doseamento obtidos pelo CQ para os respetivos lotes, e em seguida, a média, o desvio padrão, %RSD e os intervalos de confiança para a média e variância, bem como %RSD<sub>máx</sub>.

**Tabela 4.17 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q008 do Produto A.**

Lote Q008	
Doseamento CQ	98,6
Média	98,4
Desvio Padrão	0,5
% RSD	0,5%
$t_{\alpha/2, n-1}$	2,5
Intervalo de Confiança (95%)	
98,4	± 0,3
98,1	←→ 98,7
RSD <sub>máx.</sub>	0,9%

Tabela 4.18 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q009 do Produto A.



Lote Q009	
Doseamento CQ	98,4
Média	98,0
Desvio Padrão	0,7
% RSD	0,7%
$t_{\alpha/2, n-1}$	2,5
Intervalo de Confiança (95%)	
98,0	$\pm$ 0,4
97,6	 98,4
RSD <sub>máx.</sub>	1,2%

Tabela 4.19 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q010 do Produto A.

Lote Q010	
Doseamento CQ	97,2
Média	97,7
Desvio Padrão	0,8
% RSD	0,8%
$t_{\alpha/2, n-1}$	2,5
Intervalo de Confiança (95%)	
97,7	$\pm$ 0,5
97,2	 98,2
RSD <sub>máx.</sub>	1,4%

### Critérios de Aceitação

Pela aplicação do Teste de Anderson-Darling comprovou-se que todos os lotes seguem de facto uma distribuição normal, pelo que o primeiro critério de aceitação é cumprido.

Verifica-se que os valores de doseamento obtidos pelo CQ se encontram dentro do intervalo de confiança do respetivo lote, portanto o segundo critério de aceitação é cumprido.

Verifica-se que todos os lotes possuem um %RSDmáx inferior a 5%, logo o terceiro critério de aceitação também é cumprido.

Todos os resultados satisfazem os critérios de aceitação.

## Produto B

Os resultados obtidos pelo procedimento em laboratório dos valores de doseamento  $t_q$  de todas as amostras recolhidas, para os 5 lotes, encontram-se em anexo. Os cromatogramas obtidos e os cálculos efetuados não foram incluídos neste estudo por motivos de confidencialidade.

Os resultados do teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento  $t_q$  para os 5 lotes encontram-se na **tabela 4.20**, e verifica-se que nem todos os lotes têm  $A^{*2}$  menor que 0,752 pelo que deve ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados para um nível de significância de 5%. O lote 5 (Q015) falha este teste, pelo que é excluído para os restantes testes. O teste completo encontra-se em anexo

**Tabela 4.20 - Resultados do teste de Anderson-Darling para a Produto B, na validação de amostragem.**

Doseamento	
Lote	$A^{*2} =$
Q011	0,411
Q012	0,400
Q013	0,681
Q014	0,163
Q015	0,795

Nas **tabelas 4.21 a 4.25** apresentam-se os resultados, lote a lote, dos valores de doseamento obtidos pelo CQ para os respetivos lotes, e em seguida, a média, o desvio padrão, %RSD e os intervalos de confiança para a média e variância, bem como %RSD<sub>máx.</sub>

**Tabela 4.21 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q011 da Produto B.**


Lote Q011	
Doseamento CQ	89,5
Média	86,2
Desvio Padrão	6,7
% RSD	7,8%
$t_{\alpha/2, n-1}$	2,2
Intervalo de Confiança (95%)	
86,2      ±      4,0	
82,2  90,2	
RSD <sub>máx.</sub>	15,1%

Tabela 4.22 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q012 da Produto B.

Lote Q012	
Doseamento CQ	89,7
Média	86,8
Desvio Padrão	1,8
% RSD	2,0%
$t_{\alpha/2, n-1}$	2,2
Intervalo de Confiança (95%)	
86,8      ±      1,1	
85,7      ← →      87,9	
RSD <sub>máx.</sub>	4,0%

Tabela 4.23 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q013 da Produto B.


Lote Q013	
Doseamento CQ	89,6
Média	83,9
Desvio Padrão	1,7
% RSD	2,0%
$t_{\alpha/2, n-1}$	2,2
Intervalo de Confiança (95%)	
83,9      ±      1,1	
82,8      ← →      85,0	
RSD <sub>máx.</sub>	4,2%

Tabela 4.24 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q014 da Produto B.

Lote Q014	
Doseamento CQ	89,2
Média	86,5
Desvio Padrão	1,2
% RSD	1,4%
$t_{\alpha/2, n-1}$	2,2
Intervalo de Confiança (95%)	
86,5      ±      0,8	
85,7      ← →      87,3	
RSD <sub>máx.</sub>	2,9%



**Tabela 4.25 - Resultados obtidos correspondentes ao lote Q015 da Produto B.**

<b>Lote Q015</b>	
<b>Doseamento CQ</b>	88,6
<b>Média</b>	79,9
<b>Desvio Padrão</b>	7,8
<b>% RSD</b>	9,8%
<b><math>t_{\alpha/2, n-1}</math></b>	2,2
<b>Intervalo de Confiança (95%)</b>	
79,9      ±      4,7	
75,2  84,6	
<b>RSD<sub>máx.</sub></b>	18,9%

### **CrITÉRIOS de Aceitação**

Pela aplicação do Teste de Anderson-Darling comprovou-se que todos os lotes Q011 a Q014 seguem de facto uma distribuição normal. O lote Q015 não satisfaz o primeiro critério de aceitação.

Verifica-se que os valores de doseamento obtidos pelo CQ se encontram dentro do intervalo de confiança do respetivo lote apenas para o lote Q011. Os restantes lotes não satisfazem o segundo critério de aceitação.

Verifica-se que os lotes Q012, Q013 e Q014 satisfazem o 3º critério de aceitação, e que os lotes Q011 e Q015 não o satisfazem.

Nenhum dos lotes satisfazem os três critérios de aceitação.



## 5. Conclusão

Face aos resultados obtidos nas qualificações de operações, é possível concluir que o secador realiza com sucesso a operação de secagem, uma vez que o estudo efetuado demonstrou que o produto à saída do secador contém uma baixa percentagem de humidade (valores na ordem dos 0,54%), que está muito abaixo do limite de especificação imposto pelas entidades reguladoras. No caso do secador é de referir que não é necessário realizar testes à homogeneidade do produto nesta etapa do processo, uma vez que o produto segue para uma operação de mistura, para além de que é garantida a normalidade do produto pelo teste de Anderson-Darling.

Para a operação de mistura, a ANOVA comprova que não há variância significativa em nenhum lote, pelo que é possível concluir que todo o produto é homogeneizado nesta etapa do processo, e em todos os pontos do misturador no final da operação, uma vez que as amostras são oriundas de níveis e posições diferentes. O Teste T-Student vem reforçar esta ideia, uma vez que para uma repetibilidade das amostras, em ambos os níveis A e B não há diferença significativa nos pontos emparelhados, em nenhum dos 3 lotes analisados. Com resultados conformes e situados abaixo dos limites de aceitação impostos, comprova-se a boa performance do misturador.

Estas validações servem apenas para o Produto A, pelo que será necessária uma nova validação no caso de se realizar a secagem e mistura de outro produto.

A análise de resultados às amostras de Produto A provenientes das diversas barricas de lote final, demonstrou que o controlo do lote final realizado pelo CQ se encontra dentro do intervalo de confiança para a média destas amostras, pelo que por si só já é um bom indicador de que ambas as técnicas de amostragem apresentam resultados similares. Com o Teste de Anderson-Darling provou-se a normalidade dos dados, e o valor do %RSDmáx para os três lotes está dentro dos critérios de aceitação estabelecidos pelas entidades reguladoras. Após a verificação do cumprimento dos critérios de aceitação, pode-se concluir que a técnica utilizada para a amostragem de lote final de Produto A é válida e comprovada.

No caso da Produto B, os resultados das análises às amostras das barricas do lote final revelaram-se não conformes com os critérios de aceitação estabelecidos. Estes resultados não são conclusivos quanto à inadequabilidade da técnica de amostragem utilizada para o lote final da Produto B, uma vez que estes resultados foram obtidos de um aparelho que viria a dar problemas mais tarde, e as respetivas análises não foram realizadas pelo pessoal qualificado e experiente do CQ, ao contrário dos estudos anteriores.



## 6. Trabalho Futuro

Após a realização desta dissertação, ficam alguns pontos por concluir, pelo que poderão ser realizados no futuro:

- A validação de amostragem de Produto B deve-se repetir, utilizando outro aparelho de HPLC e as análises a realizarem-se por pessoal qualificado do CQ;
- A qualificação das operações de secagem e mistura para a Produto B;
- A validação de amostragem de Produto F, matéria-prima do Produto A;
- Como forma de revalidar o trabalho desenvolvido, pode-se posteriormente realizar uma revalidação de amostragem e uma requalificação das operações do processo para avaliar se todos os parâmetros testados anteriormente continuam conformes;



## 7. Referências Bibliográficas

- [1] “História.” [Online]. Available: <http://www.atralcipan.com/atralcipan/historia>. [Accessed: 17-Sep-2015].
- [2] M. Heitor, *Nova Activa Multimédia - Enciclopédia de Consulta - Tecnologias*. Lexicultural.
- [3] Z. Pereira and J. Requeijo, *Qualidade: Planeamento e Controlo Estatístico de Processos*, FCT - Fundação da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa. Prefácio - Edição de Livros e Revistas, Lda, 2008.
- [4] “Apresentação INFARMED.” [Online]. Available: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE\\_O\\_INFARMED/APRESENTACAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO). [Accessed: 17-Sep-2015].
- [5] “FDA Organization.” [Online]. Available: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>. [Accessed: 17-Sep-2015].
- [6] ICH - International Conference on Harmonization, “Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients,” *Q7 Curr. Step*, vol. 4, 2000.
- [7] ICH - International Conference on Harmonization, “Quality Risk Management,” *Q9 Curr. Step*, vol. 4, 2005.
- [8] J. L. A. Carvalho, “Reengenharia de processos na indústria farmacêutica,” 2010.
- [9] World Health Organization, “WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials,” *WHO Tech. Rep. Ser.*, no. 929, 2005.
- [10] T. C. Paino and M. D. Bonfanti, “Validation of a Sampling and Testing Plan for Intermediates and Active Pharmaceutical Ingredients,” *Tyco Heal. - J. Valid. Technol.*, 2003.
- [11] D. Kou, H. Ma, E. J. Bishop, S. Zhan, and H. P. Chokshi, “Sampling Preparation of Pharmaceutical Dosage Forms.” Beverly Nickerson Editor, 2011.
- [12] R. Trottier and S. Dhodapkar, “Sampling Particulate Materials the Right Way,” *Dow Chem. Co. - Chem. Eng.*, 2012.
- [13] H. Saranadasa, “The Square Root of N Plus One Sampling Rule,” *Pharm. Technol.*, 2003.
- [14] J. K. Borland, “The Fallacy of the Square Root Sampling Rule,” *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1950.
- [15] J. Muralimanohar and K. Jaianand, “Determination of Effectiveness of the ‘Square Root of N Plus One’ Rule in Lot Acceptance Sampling Using an Operating Characteristic Curve: Efficacy of ‘Sqrt (N) + 1’ rule in Lot Acceptance Sampling,” *Qual. Assur. J.*, vol. 14, no. 1–2, pp. 33–37, 2011.
- [16] T. Allen, *Powder Sampling and Particle Size Determination*. Elsevier, 2003.
- [17] F. Leite, “Amostragem Analítica em Laboratório,” *Rev. Anal.*, no. 6, 2003.
- [18] S.-C. Chow, J. Shao, and H. Wang, *Sample Size Calculations in Clinical Research*. Chapman & Hall/CRC, 2008.
- [19] C. Vieira, C. Santos, N. Silva, and D. Silva, “Rational for Sampling Procedure in Minocycline Hydrochloride Process,” CIPAN, C230RL02029, 2011.
- [20] J. McConnel, Nunnally, Brian, and McGravey, Bernard, “Sampling - The ‘Mother Lode’ of All Errors,” *Journal of Validation Technology*, 2012.
- [21] G. Beuren, *Teste de Anderson-Darling*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
- [22] “Probabilidade e Estatística.”
- [23] M. Miguens, *Probabilidades e Estatística C - Estatística*. Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2010.
- [24] D. A. Skoog, J. Holler, and T. Nieman, *Principles of Instrumental Analysis*, 5ª ed. .

- [25] "Water Determination (Karl-Fisher Method)," *Gen. Tests*.
- [26] F. Grilo, "Doseamento de Substâncias Relacionadas da Produto B, de acordo com a FE," CIPAN, 2013.



## 8. Anexos

### 8.1 Anexo A – Tabelas de Valores Obtidos e Testes Aplicados

Aqui apresentam-se as tabelas obtidas e construídas neste estudo. As **tabelas 8.1 a 8.3** apresentam os valores obtidos de humidade das diversas cargas e sacos à saída do secador. As **tabelas 8.4 a 8.6** contêm o Teste Anderson-Darling aplicado aos valores anteriores, do secador.

Nas **tabelas 8.7 a 8.9** apresentam-se os valores obtidos de humidade e doseamento nos diversos níveis e posições no interior do misturador, para os diferentes lotes, e as **tabelas 8.10 a 8.21** contêm o Teste Anderson-Darling aplicado a cada parâmetro e para cada lote. Nas **tabelas 8.22 a 8.51** encontram-se as médias, o desvio padrão e a %RSD calculados para os valores anteriores, e as respectivas ANOVA e Teste T-Student.

As **tabelas 8.52 a 8.54** apresentam os valores obtidos de doseamento de Produto A para os vários lotes finais e as **tabelas 8.55 a 8.60** contêm o Teste de Anderson-Darling aplicado a cada lote.

As **tabelas 8.61 a 8.65** apresentam os valores obtidos de doseamento de Produto B para os vários lotes finais e as **tabelas 8.66 a 8.75** contêm o Teste de Anderson-Darling aplicado a cada lote.

Tabela 8.1 - Valores de humidade de cada saco à saída do secador, para a 1ª, 2ª e 3ª carga.

Cargas	Sacos	Humidade (%)
1ª Carga	Saco 1	0,59
	Saco 2	0,57
	Saco 3	0,59
	Saco 4	0,61
	Saco 5	0,69
	Saco 6	0,64
2ª Carga	Saco 1	0,53
	Saco 2	0,52
	Saco 3	0,50
	Saco 4	0,57
	Saco 5	0,61
	Saco 6	0,60
3ª Carga	Saco 1	0,54
	Saco 2	0,55
	Saco 3	0,54
	Saco 4	0,53
	Saco 5	0,56
	Saco 6	0,56

Tabela 8.2 - Valores de humidade de cada saco à saída do secador, para a 4ª, 5ª, 6ª e 7ª carga.

Cargas	Sacos	Humidade (%)
4ª Carga	Saco 1	0,53
	Saco 2	0,53
	Saco 3	0,53
	Saco 4	0,52
	Saco 5	0,62
5ª Carga	Saco 1	0,61
	Saco 2	0,59
	Saco 3	0,57
	Saco 4	0,60
	Saco 5	0,59
6ª Carga	Saco 1	0,58
	Saco 2	0,61
	Saco 3	0,60
	Saco 4	0,56
	Saco 5	0,56
7ª Carga	Saco 1	0,56
	Saco 2	0,51
	Saco 3	0,51
	Saco 4	0,49
	Saco 5	0,56

Tabela 8.3 - Valores de humidade de cada saco à saída do secador, para a 8ª, 9ª, 10ª e 11ª carga.

Cargas	Sacos	Humidade (%)
8ª Carga	Saco 1	0,57
	Saco 2	0,34
	Saco 3	0,47
	Saco 4	0,46
	Saco 5	0,47
9ª Carga	Saco 1	0,50
	Saco 2	0,48
	Saco 3	0,54
	Saco 4	0,49
	Saco 5	0,64
10ª Carga	Saco 1	0,45
	Saco 2	0,44
	Saco 3	0,47
	Saco 4	0,43
	Saco 5	0,54
11ª Carga	Saco 1	0,52
	Saco 2	0,53
	Saco 3	0,52
	Saco 4	0,54
	Saco 5	0,53

Tabela 8.4 - Teste de Anderson-Darling para os dados das amostras do secador.

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	$2i-1$	$2(n-i)$	Arg.
0,59	0,34	1	-3,38	0,000356	1	114	-7,98
0,57	0,43	2	-1,88	0,030074	3	112	-13,96
0,59	0,44	3	-1,71	0,043403	5	110	-20,61
0,61	0,45	4	-1,55	0,061140	7	108	-26,44
0,69	0,46	5	-1,38	0,084092	9	106	-31,68
0,64	0,47	6	-1,21	0,112976	11	104	-36,57
0,53	0,47	7	-1,21	0,112976	13	102	-40,70
0,52	0,47	8	-1,21	0,112976	15	100	-44,82
0,50	0,48	9	-1,04	0,148327	17	98	-48,34
0,57	0,49	10	-0,88	0,190399	19	96	-52,00
0,61	0,49	11	-0,88	0,190399	21	94	-54,90
0,60	0,50	12	-0,71	0,239096	23	92	-58,32
0,54	0,50	13	-0,71	0,239096	25	90	-60,64
0,55	0,51	14	-0,54	0,293909	27	88	-64,03
0,54	0,51	15	-0,54	0,293909	29	86	-65,79
0,53	0,52	16	-0,37	0,353909	31	84	-69,33
0,56	0,52	17	-0,37	0,353909	33	82	-70,53

Tabela 8.5 - Teste de Anderson-Darling para os dados das amostras do secador (continuação).

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	$2i-1$	$2(n-i)$	Arg.
0,56	0,52	18	-0,37	0,353909	35	80	-71,74
0,53	0,52	19	-0,37	0,353909	37	78	-72,94
0,53	0,53	20	-0,21	0,417781	39	76	-75,69
0,53	0,53	21	-0,21	0,417781	41	74	-76,35
0,52	0,53	22	-0,21	0,417781	43	72	-77,02
0,62	0,53	23	-0,21	0,417781	45	70	-77,68
0,61	0,53	24	-0,21	0,417781	47	68	-78,34
0,59	0,53	25	-0,21	0,417781	49	66	-79,01
0,57	0,53	26	-0,21	0,417781	51	64	-79,67
0,60	0,54	27	-0,04	0,483902	53	62	-80,14
0,59	0,54	28	-0,04	0,483902	55	60	-80,27
0,58	0,54	29	-0,04	0,483902	57	58	-80,40
0,61	0,54	30	-0,04	0,483902	59	56	-80,53
0,60	0,54	31	-0,04	0,483902	61	54	-80,66
0,56	0,55	32	0,13	0,550471	63	52	-79,99
0,56	0,56	33	0,29	0,615645	65	50	-80,30
0,56	0,56	34	0,29	0,615645	67	48	-79,35
0,51	0,56	35	0,29	0,615645	69	46	-78,41
0,51	0,56	36	0,29	0,615645	71	44	-77,47
0,49	0,56	37	0,29	0,615645	73	42	-76,53
0,56	0,56	38	0,29	0,615645	75	40	-75,59
0,57	0,57	39	0,46	0,677700	77	38	-74,12
0,34	0,57	40	0,46	0,677700	79	36	-72,63
0,47	0,57	41	0,46	0,677700	81	34	-71,14
0,46	0,57	42	0,46	0,677700	83	32	-69,66
0,47	0,58	43	0,63	0,735158	85	30	-67,34
0,50	0,59	44	0,80	0,786897	87	28	-65,68
0,48	0,59	45	0,80	0,786897	89	26	-63,07
0,54	0,59	46	0,80	0,786897	91	24	-60,46
0,49	0,59	47	0,80	0,786897	93	22	-57,85
0,64	0,60	48	0,96	0,832205	95	20	-54,93
0,45	0,60	49	0,96	0,832205	97	18	-51,73
0,44	0,60	50	0,96	0,832205	99	16	-48,53
0,47	0,61	51	1,13	0,870789	101	14	-44,67
0,43	0,61	52	1,13	0,870789	103	12	-40,85
0,54	0,61	53	1,13	0,870789	105	10	-37,04
0,52	0,61	54	1,13	0,870789	107	8	-33,22
0,53	0,62	55	1,30	0,902743	109	6	-27,47
0,52	0,64	56	1,63	0,948636	111	4	-20,70
0,54	0,64	57	1,63	0,948636	113	2	-14,86
0,53	0,69	58	2,47	0,993203	115	0	-5,78
							-3386,43

Tabela 8.6 – Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para o conjunto de dados das amostras do secador.

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	58
Média	0,54
Desvio Padrão	0,06
$A^2 =$	0,387
$A^{*2} =$	0,392
Critério de Comparação do Teste	
0,752	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

Tabela 8.7 - Valores de doseamento tq e humidade das amostras do lote Q008, nas várias posições e níveis do misturador.

Posição	Lote Q008	Doseamento tq (%)	Humidade (%)
1	Nível A (1)	97,11	0,51
	Nível A (2)	98,16	0,52
	Nível B (1)	97,10	0,53
	Nível B (2)	97,46	0,52
2	Nível A (1)	98,06	0,56
	Nível A (2)	94,92	0,55
	Nível B (1)	97,13	0,53
	Nível B (2)	96,60	0,54
3	Nível A (1)	98,31	0,58
	Nível A (2)	98,43	0,61
	Nível B (1)	98,75	0,60
	Nível B (2)	98,74	0,61
4	Nível A (1)	97,78	0,61
	Nível A (2)	97,44	0,60
	Nível B (1)	96,85	0,62
	Nível B (2)	97,03	0,61
5	Nível A (1)	97,06	0,59
	Nível A (2)	98,13	0,70
	Nível B (1)	96,94	0,60
	Nível B (2)	98,18	0,60

Tabela 8.8 - Valores de doseamento tq e humidade das amostras do lote Q009, nas várias posições e níveis do misturador.

Posição	Lote Q009	Doseamento tq (%)	Humidade (%)
1	Nível A (1)	98,30	0,47
	Nível A (2)	97,30	0,49
	Nível B (1)	98,50	0,49
	Nível B (2)	96,87	0,49
2	Nível A (1)	98,25	0,48
	Nível A (2)	98,82	0,50
	Nível B (1)	98,21	0,50
	Nível B (2)	98,54	0,50
3	Nível A (1)	98,58	0,50
	Nível A (2)	98,70	0,50
	Nível B (1)	98,68	0,45
	Nível B (2)	98,43	0,53
4	Nível A (1)	97,21	0,46
	Nível A (2)	97,57	0,48
	Nível B (1)	97,62	0,47
	Nível B (2)	98,27	0,49
5	Nível A (1)	97,82	0,49
	Nível A (2)	97,02	0,50
	Nível B (1)	96,47	0,48
	Nível B (2)	97,20	0,50

Tabela 8.9 - Valores de doseamento tq e humidade das amostras do lote Q010, nas várias posições e níveis do misturador.

Posição	Lote Q010	Doseamento tq (%)	Humidade (%)
1	Nível A (1)	97,23	0,51
	Nível A (2)	97,73	0,57
	Nível B (1)	98,19	0,56
	Nível B (2)	97,93	0,52
2	Nível A (1)	98,88	0,56
	Nível A (2)	98,49	0,53
	Nível B (1)	97,61	0,50
	Nível B (2)	98,10	0,55
3	Nível A (1)	98,80	0,53
	Nível A (2)	98,67	0,56
	Nível B (1)	97,94	0,55
	Nível B (2)	98,86	0,51
4	Nível A (1)	98,45	0,50
	Nível A (2)	98,40	0,56
	Nível B (1)	97,61	0,55
	Nível B (2)	98,76	0,51
5	Nível A (1)	97,89	0,51
	Nível A (2)	97,54	0,52
	Nível B (1)	98,18	0,49
	Nível B (2)	97,06	0,52

**Tabela 8.10 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento tq das amostras de dentro do misturador, para o lote Q008.**

Doseamento tq dentro do Misturador							
X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	2i-1	2(n-i)	Arg.
97,11	94,92	1	-2,88	0,002002	1	38	-6,29
98,16	96,60	2	-1,01	0,156150	3	36	-11,85
97,10	96,85	3	-0,73	0,231926	5	34	-16,54
97,46	96,94	4	-0,63	0,263537	7	32	-19,43
98,06	97,03	5	-0,53	0,297212	9	30	-21,85
94,92	97,06	6	-0,50	0,308858	11	28	-23,64
97,13	97,10	7	-0,45	0,324688	13	26	-25,22
96,60	97,11	8	-0,44	0,328698	15	24	-26,65
98,31	97,13	9	-0,42	0,336775	17	22	-27,95
98,43	97,44	10	-0,08	0,469432	19	20	-27,68
98,75	97,46	11	-0,05	0,478282	21	18	-27,85
98,74	97,78	12	0,30	0,618381	23	16	-27,43
97,78	98,06	13	0,61	0,729886	25	14	-27,51
97,44	98,13	14	0,69	0,754990	27	12	-25,87
96,85	98,16	15	0,72	0,765352	29	10	-23,70
97,03	98,18	16	0,75	0,772123	31	8	-21,33
97,06	98,31	17	0,89	0,813364	33	6	-18,57
98,13	98,43	18	1,02	0,847022	35	4	-15,20
96,94	98,74	19	1,37	0,914396	37	2	-10,69
98,18	98,75	20	1,38	0,916121	39	0	-5,90
							-411,14

**Tabela 8.11 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento tq das amostras de dentro do misturador, para o lote Q008.**

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	20
Média	97,51
Desvio Padrão	0,90
$A^2 =$	0,557
$A^{*2} =$	0,581
Critério de Comparação do Teste	
0,752	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

Tabela 8.12 - Teste de Anderson-Darling para os valores de humidade das amostras de dentro do misturador, para o lote Q008.

Humidade dentro do misturador							
X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	2i-1	2(n-i)	Arg.
0,51	0,51	1	-1,47	0,071291	1	38	-5,53
0,52	0,52	2	-1,26	0,104690	3	36	-10,86
0,53	0,52	3	-1,26	0,104690	5	34	-15,15
0,52	0,53	4	-1,04	0,148172	7	32	-18,66
0,56	0,53	5	-1,04	0,148172	9	30	-22,16
0,55	0,54	6	-0,83	0,202328	11	28	-24,13
0,53	0,55	7	-0,62	0,266852	13	26	-25,55
0,54	0,56	8	-0,41	0,340392	15	24	-26,57
0,58	0,58	9	0,01	0,504208	17	22	-27,78
0,61	0,59	10	0,22	0,587656	19	20	-28,70
0,60	0,60	11	0,43	0,667307	21	18	-29,40
0,61	0,60	12	0,43	0,667307	23	16	-28,01
0,61	0,60	13	0,43	0,667307	25	14	-26,62
0,60	0,60	14	0,43	0,667307	27	12	-25,23
0,62	0,61	15	0,64	0,740037	29	10	-23,55
0,61	0,61	16	0,64	0,740037	31	8	-21,46
0,59	0,61	17	0,64	0,740037	33	6	-19,37
0,70	0,61	18	0,64	0,740037	35	4	-17,27
0,60	0,62	19	0,85	0,803567	37	2	-12,97
0,60	0,70	20	2,54	0,994492	39	0	-5,42
							-414,40

Tabela 8.13 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de humidade das amostras de dentro do misturador, para o lote Q008.

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	20
Média	0,58
Desvio Padrão	0,05
$A^2 =$	0,720
$A^{*2} =$	0,751
Critério de Comparação do Teste	
0,752	
<p>como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</p>	



Tabela 8.14 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento tq das amostras de dentro do misturador, para o lote Q009.

Doseamento tq dentro do Misturador							
X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	2i-1	2(n-i)	Arg.
98,30	96,47	1	-2,05	0,020379	1	38	-4,70
97,30	96,87	2	-1,48	0,069331	3	36	-10,67
98,50	97,02	3	-1,27	0,102248	5	34	-15,18
96,87	97,20	4	-1,01	0,155169	7	32	-18,61
98,25	97,21	5	-1,00	0,158563	9	30	-21,93
98,82	97,30	6	-0,87	0,191273	11	28	-24,35
98,21	97,57	7	-0,49	0,311461	13	26	-25,24
98,54	97,62	8	-0,42	0,336854	15	24	-26,59
98,58	97,82	9	-0,14	0,444934	17	22	-27,31
98,70	98,21	10	0,41	0,660046	19	20	-30,55
98,68	98,25	11	0,47	0,680503	21	18	-29,76
98,43	98,27	12	0,50	0,690534	23	16	-28,46
97,21	98,30	13	0,54	0,705317	25	14	-27,06
97,57	98,43	14	0,72	0,765296	27	12	-26,06
97,62	98,50	15	0,82	0,794561	29	10	-24,08
98,27	98,54	16	0,88	0,810264	31	8	-21,48
97,82	98,58	17	0,94	0,825205	33	6	-18,55
97,02	98,68	18	1,08	0,859189	35	4	-15,11
96,47	98,70	19	1,10	0,865408	37	2	-11,37
97,20	98,82	20	1,27	0,898757	39	0	-6,45
							-413,49

Tabela 8.15 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento tq das amostras de dentro do misturador, para o lote Q009.

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	20
Média	97,92
Desvio Padrão	0,71
$A^2 =$	0,675
$A^{*2} =$	0,704
Critério de Comparação do Teste	
0,752	
<p>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</p>	

Tabela 8.16 - Teste de Anderson-Darling para os valores de humidade das amostras de dentro do misturador, para o lote Q009.

Humidade dentro do misturador							
X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	2i-1	2(n-i)	Arg.
0,47	0,45	1	-2,18	0,014457	1	38	-4,80
0,49	0,46	2	-1,62	0,052600	3	36	-10,83
0,49	0,47	3	-1,06	0,145567	5	34	-15,14
0,49	0,47	4	-1,06	0,145567	7	32	-18,68
0,48	0,48	5	-0,49	0,311669	9	30	-22,07
0,50	0,48	6	-0,49	0,311669	11	28	-23,66
0,50	0,48	7	-0,49	0,311669	13	26	-25,24
0,50	0,49	8	0,07	0,529251	15	24	-28,38
0,50	0,49	9	0,07	0,529251	17	22	-28,15
0,50	0,49	10	0,07	0,529251	19	20	-27,91
0,45	0,49	11	0,07	0,529251	21	18	-27,68
0,53	0,49	12	0,07	0,529251	23	16	-27,44
0,46	0,50	13	0,64	0,738230	25	14	-27,69
0,48	0,50	14	0,64	0,738230	27	12	-25,62
0,47	0,50	15	0,64	0,738230	29	10	-23,54
0,49	0,50	16	0,64	0,738230	31	8	-21,47
0,49	0,50	17	0,64	0,738230	33	6	-19,40
0,50	0,50	18	0,64	0,738230	35	4	-17,32
0,48	0,50	19	0,86	0,806125	37	2	-12,90
0,50	0,53	20	2,33	0,990135	39	0	-5,01
							-412,93

Tabela 8.17 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de humidade das amostras de dentro do misturador, para o lote Q009.

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	20
Média	0,49
Desvio Padrão	0,02
$A^2 =$	0,647
$A^{*2} =$	0,675
Critério de Comparação do Teste	
0,752	
<p>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</p>	

**Tabela 8.18 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento tq das amostras de dentro do misturador, para o lote Q010.**

Doseamento tq dentro do Misturador							
X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	2i-1	2(n-i)	Arg.
97,23	97,06	1	-1,93	0,026700	1	38	-4,68
97,73	97,23	2	-1,62	0,052541	3	36	-10,84
98,19	97,54	3	-1,05	0,146025	5	34	-15,14
97,93	97,61	4	-0,93	0,177329	7	32	-18,55
98,88	97,61	5	-0,93	0,177329	9	30	-21,62
98,49	97,73	6	-0,71	0,240068	11	28	-23,66
97,61	97,89	7	-0,41	0,339655	13	26	-25,24
98,10	97,93	8	-0,34	0,366839	15	24	-26,47
98,80	97,94	9	-0,32	0,373747	17	22	-27,50
98,67	98,10	10	-0,03	0,488326	19	20	-27,69
97,94	98,18	11	0,12	0,546598	21	18	-27,71
98,86	98,19	12	0,14	0,553838	23	16	-27,31
98,45	98,40	13	0,52	0,698294	25	14	-26,95
98,40	98,45	14	0,61	0,729388	27	12	-25,51
97,61	98,49	15	0,68	0,753054	29	10	-23,61
98,76	98,67	16	1,01	0,844564	31	8	-21,99
97,89	98,76	17	1,18	0,880607	33	6	-19,07
97,54	98,80	18	1,25	0,894568	35	4	-15,15
98,18	98,86	19	1,36	0,913235	37	2	-10,69
97,06	98,88	20	1,40	0,918873	39	0	-5,81
							-405,19

**Tabela 8.19 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento tq das amostras de dentro do misturador, para o lote Q010.**

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	20
Média	98,12
Desvio Padrão	0,55
$A^2 =$	0,260
$A^{*2} =$	0,271
Critério de Comparação do Teste	
<b>0,752</b>	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

Tabela 8.20 - Teste de Anderson-Darling para os valores de humidade das amostras de dentro do misturador, para o lote Q010.

Humidade dentro do misturador							
X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	2i-1	2(n-i)	Arg.
0,51	0,49	1	-1,63	0,051921	1	38	-5,04
0,57	0,50	2	-1,22	0,110307	3	36	-10,94
0,56	0,50	3	-1,22	0,110307	5	34	-15,11
0,52	0,51	4	-0,82	0,205171	7	32	-18,67
0,56	0,51	5	-0,82	0,205171	9	30	-21,37
0,53	0,51	6	-0,82	0,205171	11	28	-24,08
0,50	0,51	7	-0,82	0,205171	13	26	-26,79
0,55	0,52	8	-0,42	0,336627	15	24	-26,59
0,53	0,52	9	-0,42	0,336627	17	22	-27,95
0,56	0,52	10	-0,42	0,336627	19	20	-29,31
0,55	0,53	11	-0,02	0,491990	21	18	-27,76
0,51	0,53	12	-0,02	0,491990	23	16	-27,83
0,50	0,55	13	0,78	0,783225	25	14	-29,04
0,56	0,55	14	0,78	0,783225	27	12	-26,47
0,55	0,55	15	0,78	0,783225	29	10	-23,90
0,51	0,56	16	1,18	0,881940	31	8	-23,12
0,51	0,56	17	1,18	0,881940	33	6	-19,10
0,52	0,56	18	1,18	0,881940	35	4	-15,08
0,49	0,56	19	1,18	0,881940	37	2	-11,06
0,52	0,57	20	1,59	0,943670	39	0	-5,14
							-414,36

Tabela 8.21 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de humidade das amostras de dentro do misturador, para o lote Q010.

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	20
Média	0,53
Desvio Padrão	0,02
$A^2 =$	0,718
$A^{*2} =$	0,749
Critério de Comparação do Teste	
0,752	
<p>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</p>	

Tabela 8.22 - Média, desvio padrão e %RSD para os valores de doseamento das amostras do misturador, para o lote Q008.

DOSEAMENTO	Nível						
Posição	A1	A2	B1	B2	Média	Desvio Padrão	%RSD
1	97,11	98,16	97,10	97,46	97,5	0,497	0,51%
2	98,06	94,92	97,13	96,60	96,7	1,318	1,36%
3	98,31	98,43	98,75	98,74	98,6	0,222	0,23%
4	97,78	97,44	96,85	97,03	97,3	0,417	0,43%
5	97,06	98,13	96,94	98,18	97,6	0,669	0,69%

Tabela 8.23 - Média dos valores de doseamento das amostras por níveis e posição no misturador, para o lote Q008.

Média por nível		
Posição	Nível A	Nível B
1	97,64	97,28
2	96,49	96,87
3	98,37	98,75
4	97,61	96,94
5	97,60	97,56

Tabela 8.24 - ANOVA de fator único para os valores de doseamento das amostras do misturador, para o lote Q008.

**Anova: fator único**

**SUMÁRIO \_ DOSEAMENTO Comparação de Níveis**

Grupos	Contagem	Soma	Média	Variância
Nível A	5	487,70	97,54	0,452
Nível B	5	487,39	97,48	0,579

**ANOVA**

Fonte Variação	SQ	gl	MQ	F	valor P	F crítico
Entre grupos	0,00961	1	0,009610	0,018639	0,894780849	5,317655072
Dentro de grupos	4,12478	8	0,515598		89%	
<b>Total</b>	4,13439	9				

Não rejeição com grau de confiança de ca. 89%

Tabela 8.25 - Média, desvio padrão e %RSD para os valores de humidade das amostras do misturador, para o lote Q008.

HUMIDADE	Nível						
Posição	A1	A2	B1	B2	Média	Desvio Padrão	%RSD
1	0,51	0,52	0,53	0,52	0,52	0,008	1,57%
2	0,56	0,55	0,53	0,54	0,55	0,013	2,37%
3	0,58	0,61	0,60	0,61	0,60	0,014	2,36%
4	0,61	0,60	0,62	0,61	0,61	0,008	1,34%
5	0,59	0,70	0,60	0,60	0,62	0,052	8,33%

Tabela 8.26 - Média dos valores de humidade das amostras por níveis e posição no misturador, para o lote Q008.

Média por nível		
Posição	Nível A	Nível B
1	0,52	0,53
2	0,56	0,54
3	0,60	0,61
4	0,61	0,62
5	0,65	0,60

Tabela 8.27 - ANOVA de fator único para os valores de humidade das amostras do misturador, para o lote Q008.

#### Anova: fator único

##### SUMÁRIO \_ HUMIDADE Comparação de Níveis

Grupos	Contagem	Soma	Média	Variância
Nível A	5	2,92	0,58	0,002470
Nível B	5	2,88	0,58	0,001805

##### ANOVA

Fonte de variação	SQ	gl	MQ	F	valor P	F crítico
Entre grupos	0,000123	1	0,000123	0,05731	0,816818681	5,317655072
Dentro de grupos	0,0171	8	0,002138		82%	
<b>Total</b>	0,017223	9				

Não rejeição com grau de confiança de ca. 82%

Tabela 8.28 - Média, desvio padrão e %RSD para os valores de doseamento das amostras do misturador, para o lote Q009.

DOSEAMENTO	Nível						
Posição	A1	A2	B1	B2	Média	Desvio Padrão	%RSD
1	98,30	97,30	98,50	96,87	97,74	0,784	0,80%
2	98,25	98,82	98,21	98,54	98,46	0,284	0,29%
3	98,58	98,70	98,68	98,43	98,60	0,123	0,13%
4	97,21	97,57	97,62	98,27	97,67	0,441	0,45%
5	97,82	97,02	96,47	97,20	97,13	0,556	0,57%

Tabela 8.29 - Média dos valores de doseamento das amostras por níveis e posição no misturador, para o lote Q009.

Média por nível		
Posição	Nível A	Nível B
1	97,80	97,69
2	98,54	98,38
3	98,64	98,56
4	97,39	97,95
5	97,42	96,84

Tabela 8.30 - ANOVA de fator único para os valores de doseamento das amostras do misturador, para o lote Q009.

**Anova: fator único**

**SUMÁRIO \_ DOSEAMENTO Comparação de Níveis**

Grupos	Contagem	Soma	Média	Variância
Nível A	5	489,785	97,96	0,359
Nível B	5	489,395	97,88	0,459

**ANOVA**

Fonte de variação	SQ	gl	MQ	F	valor P	F crítico
Entre grupos	0,01521	1	0,01521	0,037211	0,851843291	5,317655072
Dentro de grupos	3,27	8	0,40875		85%	
<b>Total</b>	3,28521	9				

Não rejeição com grau de confiança de ca. 85%

Tabela 8.31 - Média, desvio padrão e %RSD para os valores de humidade das amostras do misturador, para o lote Q009.

HUMIDADE	Nível						
Posição	A1	A2	B1	B2	Média	Desvio Padrão	%RSD
1	0,47	0,49	0,49	0,49	0,49	0,010	2,06%
2	0,48	0,50	0,50	0,50	0,50	0,010	2,02%
3	0,50	0,50	0,45	0,53	0,50	0,033	6,70%
4	0,46	0,48	0,47	0,49	0,48	0,013	2,72%
5	0,49	0,50	0,48	0,50	0,49	0,010	1,94%

Tabela 8.32 - Média dos valores de humidade das amostras por níveis e posição no misturador, para o lote Q009.

Média por nível		
Posição	Nível A	Nível B
1	0,48	0,49
2	0,49	0,50
3	0,50	0,49
4	0,47	0,48
5	0,50	0,49

Tabela 8.33 - ANOVA de fator único para os valores de humidade das amostras do misturador, para o lote Q009.

**Anova: fator único**

**SUMÁRIO \_ HUMIDADE Comparação de Níveis**

Grupos	Contagem	Soma	Média	Variância
Nível A	5	2,44	0,487	1,45E-04
Nível B	5	2,45	0,490	5,00E-05

**ANOVA**

Fonte de variação	SQ	gl	MQ	F	valor P	F crítico
Entre grupos	2,25E-05	1	2,25E-05	0,230769	0,643814979	5,317655072
Dentro de grupos	0,00078	8	9,75E-05		64%	
<b>Total</b>	0,000803	9				

Não rejeição com grau de confiança de ca. 64%



Tabela 8.34 - Média, desvio padrão e %RSD para os valores de doseamento das amostras do misturador, para o lote Q010.

DOSEAMENTO	Nível						
Posição	A1	A2	B1	B2	Média	Desvio Padrão	%RSD
1	97,23	97,73	98,19	97,93	97,77	0,406	0,42%
2	98,88	98,49	97,61	98,10	98,27	0,543	0,55%
3	98,80	98,67	97,94	98,86	98,57	0,426	0,43%
4	98,45	98,40	97,61	98,76	98,31	0,490	0,50%
5	97,89	97,54	98,18	97,06	97,67	0,482	0,49%

Tabela 8.35 - Média dos valores de doseamento das amostras por níveis e posição no misturador, para o lote Q010.

Média por nível		
Posição	Nível A	Nível B
1	97,48	98,06
2	98,69	97,86
3	98,74	98,40
4	98,43	98,19
5	97,72	97,62

Tabela 8.36 - ANOVA de fator único para os valores de doseamento das amostras do misturador, para o lote Q010.

**Anova: fator único**

**SUMÁRIO \_ DOSEAMENTO Comparação de Níveis**

Grupos	Contagem	Soma	Média	Variância
Nível A	5	491,04	98,21	0,331
Nível B	5	490,12	98,02	0,090

**ANOVA**

Fonte de variação	SQ	gl	MQ	F	valor P	F crítico
Entre grupos	0,08464	1	0,08464	0,401673	0,543917328	5,317655072
Dentro de grupos	1,68575	8	0,210719		54%	
<b>Total</b>	1,77039	9				

Não rejeição com grau de confiança de ca. 54%

Tabela 8.37 - Média, desvio padrão e %RSD para os valores de humidade das amostras do misturador, para o lote Q010.

HUMIDADE	Nível						
Posição	A1	A2	B1	B2	Média	Desvio Padrão	%RSD
1	0,51	0,57	0,56	0,52	0,54	0,029	5,45%
2	0,56	0,53	0,50	0,55	0,54	0,026	4,95%
3	0,53	0,56	0,55	0,51	0,54	0,022	4,13%
4	0,50	0,56	0,55	0,51	0,53	0,029	5,55%
5	0,51	0,52	0,49	0,52	0,51	0,014	2,77%

Tabela 8.38 - Média dos valores de humidade das amostras por níveis e posição no misturador, para o lote Q010.

Média por nível		
Posição	Nível A	Nível B
1	0,54	0,54
2	0,55	0,53
3	0,55	0,53
4	0,53	0,53
5	0,52	0,51

Tabela 8.39 - ANOVA de fator único para os valores de humidade das amostras do misturador, para o lote Q010.

#### Anova: fator único

##### SUMÁRIO \_ HUMIDADE Comparação de Níveis

Grupos	Contagem	Soma	Média	Variância
Nível A	5	2,68	0,535	0,000163
Nível B	5	2,63	0,526	0,000168

##### ANOVA

Fonte de variação	SQ	gl	MQ	F	valor P	F crítico
Entre grupos	0,000203	1	0,000203	1,227273	0,300131007	5,317655072
Dentro de grupos	0,00132	8	0,000165		30%	
Total	0,001523	9				

Não rejeição com grau de confiança de ca. 30%

Tabela 8.40 - Tabela auxiliar à análise emparelhada da média, teste t, com valores de doseamento das amostras do misturador, do lote Q008.

Lote Q008		60 minutos	
Pontos		Ponto A	Ponto B
1	1	97,1	97,1
	2	98,2	97,5
2	1	98,1	97,1
	2	94,9	96,6
3	1	98,3	98,8
	2	98,4	98,7
4	1	97,8	96,9
	2	97,4	97,0
5	1	97,1	96,9
	2	98,1	98,2
Média		97,5	97,5
Desv.Pad.		1,040	0,790
%RSD		1,07%	0,81%
Média do nível		97,5	
Desvio Padrão		0,877	
%RSD		0,90%	

Tabela 8.41 – Teste T de duas amostras emparelhadas para médias dos valores de doseamento do misturador, do lote Q008.

Teste T: duas amostras emparelhadas para médias		
	Ponto A	Ponto B
Média	97,540	97,478
Variância	1,082	0,625
Observações	10	10
Correlação de Pearson	0,668	
Hipót. diferença média	0	
gl	9	
Stat t	0,251	
P(T<=t) uni-caudal	0,404	
t crítico uni-caudal	1,833	
P(T<=t) bi-caudal	0,807	
t crítico bi-caudal	2,262	

Tabela 8.42 - Tabela auxiliar à análise emparelhada da média, teste t, com valores de doseamento das amostras do misturador, do lote Q009.

Lote Q009		60 minutos	
Pontos		Ponto A	Ponto B
1	1	98,3	98,5
	2	97,3	96,9
2	1	98,3	98,2
	2	98,8	98,5
3	1	98,6	98,7
	2	98,7	98,4
4	1	97,2	97,6
	2	97,6	98,3
5	1	97,8	96,5
	2	97,0	97,2
Média		98,0	97,9
Desv.Pad.		0,660	0,786
%RSD		0,67%	0,80%
Média do nível		97,9	
Desvio Padrão		0,690	
%RSD		0,70%	

Tabela 8.43 - Teste T de duas amostras emparelhadas para médias dos valores de doseamento do misturador, do lote Q009.

Teste T: duas amostras emparelhadas para médias		
	Ponto A	Ponto B
Média	97,957	97,879
Variância	0,436	0,618
Observações	10	10
Correlação de Pearson	0,711	
Hipót. diferença média	0	
gl	9	
Stat t	0,439	
P(T<=t) uni-caudal	0,335	
t crítico uni-caudal	1,833	
P(T<=t) bi-caudal	0,671	
t crítico bi-caudal	2,262	

Tabela 8.44 - Tabela auxiliar à análise emparelhada da média, teste t, com valores de doseamento das amostras do misturador, do lote Q010.

<u>Lote Q010</u>		60 minutos	
Pontos		Ponto A	Ponto B
1	1	97,2	98,2
	2	97,7	97,9
2	1	98,9	97,6
	2	98,5	98,1
3	1	98,8	97,9
	2	98,7	98,9
4	1	98,5	97,6
	2	98,4	98,8
5	1	97,9	98,2
	2	97,5	97,1
Média		98,2	98,0
Desv.Pad.		0,570	0,536
%RSD		0,58%	0,55%
Média do nível		98,1	
Desvio Padrão		0,533	
%RSD		0,54%	

Tabela 8.45 - Teste T de duas amostras emparelhadas para médias dos valores de doseamento do misturador, do lote Q010.

Teste T: duas amostras emparelhadas para médias		
	Ponto A	Ponto B
Média	98,208	98,024
Variância	0,325	0,287
Observações	10	10
Correlação de Pearson	0,217	
Hipót. diferença média	0	
gl	9	
Stat t	0,840	
P(T<=t) uni-caudal	0,211	
t crítico uni-caudal	1,833	
P(T<=t) bi-caudal	0,422	
t crítico bi-caudal	2,262	

Tabela 8.46 - Tabela auxiliar à análise emparelhada da média, teste t, com valores de humidade das amostras do misturador, do lote Q008.

Lote Q008		60 minutos	
Pontos		Ponto A	Ponto B
1	1	0,5	0,5
	2	0,5	0,5
2	1	0,6	0,5
	2	0,6	0,5
3	1	0,6	0,6
	2	0,6	0,6
4	1	0,6	0,6
	2	0,6	0,6
5	1	0,6	0,6
	2	0,7	0,6
Média		0,6	0,6
Desv.Pad.		0,054	0,040
%RSD		9,29%	7,00%
Média do nível		0,6	
Desvio Padrão		0,045	
%RSD		7,84%	

Tabela 8.47 - Teste T de duas amostras emparelhadas para médias dos valores de humidade do misturador, do lote Q008.

Teste T: duas amostras emparelhadas para médias		
	Ponto A	Ponto B
Média	0,583	0,576
Variância	0,003	0,002
Observações	10	10
Correlação de Pearson	0,749	
Hipót. diferença média	0	
gl	9	
Stat t	0,616	
P(T<=t) uni-caudal	0,276	
t crítico uni-caudal	1,833	
P(T<=t) bi-caudal	0,553	
t crítico bi-caudal	2,262	

Tabela 8.48 - Tabela auxiliar à análise emparelhada da média, teste t, com valores de humidade das amostras do misturador, do lote Q009.

Lote Q009		60 minutos	
Pontos		Ponto A	Ponto B
1	1	0,5	0,5
	2	0,5	0,5
2	1	0,5	0,5
	2	0,5	0,5
3	1	0,5	0,5
	2	0,5	0,5
4	1	0,5	0,5
	2	0,5	0,5
5	1	0,5	0,5
	2	0,5	0,5
Média		0,5	0,5
Desv.Pad.		0,014	0,021
%RSD		2,91%	4,30%
Média do nível		0,5	
Desvio Padrão		0,017	
%RSD		3,50%	

Tabela 8.49 - Teste T de duas amostras emparelhadas para médias dos valores de humidade do misturador, do lote Q009.

Teste T: duas amostras emparelhadas para médias		
	Ponto A	Ponto B
Média	0,487	0,49
Variância	0,000	0,000
Observações	10	10
Correlação de Pearson	0,260	
Hipót. diferença média	0	
gl	9	
Stat t	-0,429	
P(T<=t) uni-caudal	0,339	
t crítico uni-caudal	1,833	
P(T<=t) bi-caudal	0,678	
t crítico bi-caudal	2,262	

Tabela 8.50 - Tabela auxiliar à análise emparelhada da média, teste t, com valores de humidade das amostras do misturador, do lote Q010.

Lote Q010		60 minutos	
Pontos		Ponto A	Ponto B
1	1	0,5	0,6
	2	0,6	0,5
2	1	0,6	0,5
	2	0,5	0,6
3	1	0,5	0,6
	2	0,6	0,5
4	1	0,5	0,6
	2	0,6	0,5
5	1	0,5	0,5
	2	0,5	0,5
Média		0,5	0,5
Desv.Pad.		0,025	0,025
%RSD		4,77%	4,67%
Média do nível		0,5	
Desvio Padrão		0,024	
%RSD		4,56%	

Tabela 8.51 - Teste T de duas amostras emparelhadas para médias dos valores de humidade do misturador, do lote Q010.

Teste T: duas amostras emparelhadas para médias		
	Ponto A	Ponto B
Média	0,535	0,526
Variância	0,001	0,001
Observações	10	10
Correlação de Pearson	-0,461	
Hipót. diferença média	0	
gl	9	
Stat t	0,665	
P(T<=t) uni-caudal	0,261	
t crítico uni-caudal	1,833	
P(T<=t) bi-caudal	0,523	
t crítico bi-caudal	2,262	



Tabela 8.52 - Valores de doseamento das amostras do lote final Q008 de Produto A.

Lote Q008	Doseamento tq (%)
Barrica nº1	98,02
Barrica nº7	97,86
Barrica nº14	98,30
Barrica nº21	98,44
Barrica nº28	98,37
Barrica nº35	98,02
Barrica nº42	97,33
Barrica nº49	98,61
Barrica nº56	98,92
Barrica nº63	98,73
Barrica nº70	98,86
Barrica nº77	98,19
Barrica nº84	99,06
Barrica nº91	99,30
Barrica nº98	98,17
Barrica nº107	98,72
Barrica nº114	98,59
Barrica nº120	97,94

Tabela 8.53 - Valores de doseamento das amostras do lote final Q009 de Produto A.

Lote Q009	Doseamento tq (%)
Barrica nº1	98,19
Barrica nº7	97,39
Barrica nº14	97,21
Barrica nº21	96,47
Barrica nº28	97,95
Barrica nº35	97,25
Barrica nº42	99,08
Barrica nº49	98,93
Barrica nº56	98,04
Barrica nº63	98,19
Barrica nº70	98,43
Barrica nº77	97,72
Barrica nº84	97,68
Barrica nº91	98,03
Barrica nº98	98,39
Barrica nº107	98,81
Barrica nº114	97,80
Barrica nº120	97,49

Tabela 8.54 - Valores de doseamento das amostras do lote final Q010 de Produto A.

Lote Q010	Doseamento tq (%)
Barrica nº1	98,96
Barrica nº7	98,86
Barrica nº14	98,70
Barrica nº21	98,83
Barrica nº28	97,56
Barrica nº35	97,75
Barrica nº42	97,46
Barrica nº49	98,22
Barrica nº56	97,04
Barrica nº63	98,15
Barrica nº70	98,72
Barrica nº77	97,56
Barrica nº84	98,09
Barrica nº91	98,96
Barrica nº98	96,66
Barrica nº107	97,73
Barrica nº114	96,49
Barrica nº120	96,92

Tabela 8.55 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q008.

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	$2i-1$	$2(n-i)$	Arg.
98,02	97,33	1	-2,21	0,013382	1	34	-4,79
97,86	97,86	2	-1,13	0,129076	3	32	-10,70
98,30	97,94	3	-0,97	0,166741	5	30	-14,61
98,44	98,02	4	-0,80	0,210851	7	28	-17,76
98,37	98,02	5	-0,80	0,210851	9	26	-20,40
98,02	98,17	6	-0,50	0,309725	11	24	-22,16
97,33	98,19	7	-0,46	0,324296	13	22	-23,66
98,61	98,30	8	-0,23	0,408774	15	20	-24,46
98,92	98,37	9	-0,09	0,465134	17	18	-24,90
98,73	98,44	10	0,06	0,522204	19	16	-24,90
98,86	98,59	11	0,36	0,641522	21	14	-24,71
98,19	98,61	12	0,40	0,656688	23	12	-23,57
99,06	98,72	13	0,63	0,735148	25	10	-22,31
99,30	98,73	14	0,65	0,741803	27	8	-20,25
98,17	98,86	15	0,91	0,819864	29	6	-17,76
98,72	98,92	16	1,04	0,850268	31	4	-14,52
98,59	99,06	17	1,32	0,907243	33	2	-10,35
97,94	99,30	18	1,81	0,965232	35	0	-4,60
							-326,40

Tabela 8.56 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q008.

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	18
Média	98,41
Desvio Padrão	0,49
$A^2 =$	0,133
$A^{*2} =$	0,140
Critério de Comparação do Teste	
0,752	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

Tabela 8.57 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q009.

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	2i-1	2(n-i)	Arg.
98,19	96,47	1	-2,23	0,012736	1	34	-4,81
97,39	97,21	2	-1,11	0,132427	3	32	-10,75
97,21	97,25	3	-1,05	0,145828	5	30	-14,51
96,47	97,39	4	-0,84	0,199683	7	28	-17,74
97,95	97,49	5	-0,69	0,244622	9	26	-20,25
97,25	97,68	6	-0,40	0,343050	11	24	-22,27
99,08	97,72	7	-0,34	0,365553	13	22	-23,55
98,93	97,80	8	-0,22	0,411899	15	20	-24,45
98,04	97,95	9	0,00	0,501676	17	18	-24,96
98,19	98,03	10	0,13	0,549815	19	16	-24,93
98,43	98,04	11	0,14	0,555796	21	14	-24,51
97,72	98,19	12	0,37	0,643258	23	12	-23,55
97,68	98,19	13	0,37	0,643258	25	10	-22,37
98,03	98,39	14	0,67	0,748465	27	8	-20,24
98,39	98,43	15	0,73	0,767355	29	6	-17,89
98,81	98,81	16	1,30	0,904034	31	4	-14,85
97,80	98,93	17	1,49	0,931410	33	2	-10,38
97,49	99,08	18	1,71	0,956666	35	0	-4,69
							-326,70

**Tabela 8.58 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q009.**

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	18
Média	97,95
Desvio Padrão	0,66
$A^2 =$	0,150
$A^{*2} =$	0,157
Critério de Comparação do Teste	
<b>0,752</b>	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

**Tabela 8.59 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q010.**

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	$2i-1$	$2(n-i)$	Arg.
98,96	96,49	1	-1,77	0,038724	1	34	-4,63
98,86	96,66	2	-1,56	0,059783	3	32	-10,49
98,70	96,92	3	-1,24	0,108080	5	30	-14,67
98,83	97,04	4	-1,09	0,138031	7	28	-18,17
97,56	97,46	5	-0,57	0,283451	9	26	-20,35
97,75	97,56	6	-0,45	0,326491	11	24	-22,19
97,46	97,56	7	-0,45	0,326491	13	22	-23,64
98,22	97,73	8	-0,24	0,404961	15	20	-24,46
97,04	97,75	9	-0,22	0,414522	17	18	-25,14
98,15	98,09	10	0,20	0,580144	19	16	-25,10
98,72	98,15	11	0,28	0,608749	21	14	-24,50
97,56	98,22	12	0,36	0,641383	23	12	-23,55
98,09	98,70	13	0,95	0,829589	25	10	-24,14
98,96	98,72	14	0,98	0,835751	27	8	-21,10
96,66	98,83	15	1,11	0,867025	29	6	-18,26
97,73	98,86	16	1,15	0,874792	31	4	-14,54
96,49	98,96	17	1,27	0,898373	33	2	-10,40
96,92	98,96	18	1,27	0,898373	35	0	-6,04
							-331,36

**Tabela 8.60 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q010.**

<b>Resumo Teste Anderson-Darling</b>	
n	18
Média	97,93
Desvio Padrão	0,81
$A^2 =$	0,409
$A^{*2} =$	0,429
<b>Critério de Comparação do Teste</b>	
<b>0,752</b>	
<p><i>como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

**Tabela 8.61 - Valores de doseamento das amostras do lote final Q011 de Produto B.**

<b>Lote Q011</b>	<b>Doseamento (%)</b>
Barrica nº1	83,63
Barrica nº5	69,85
Barrica nº10	79,39
Barrica nº15	83,75
Barrica nº20	81,49
Barrica nº25	91,10
Barrica nº30	87,68
Barrica nº35	95,90
Barrica nº40	91,73
Barrica nº45	89,14
Barrica nº50	86,10
Barrica nº55	90,96
Barrica nº60	90,00

Tabela 8.62 - Valores de doseamento das amostras do lote final Q012 de Produto B.

Lote Q012	Doseamento (%)
Barrica nº1	86,40
Barrica nº5	86,40
Barrica nº10	85,02
Barrica nº15	86,57
Barrica nº20	87,51
Barrica nº25	84,82
Barrica nº30	87,53
Barrica nº35	82,89
Barrica nº40	87,62
Barrica nº45	88,17
Barrica nº50	87,82
Barrica nº55	89,01
Barrica nº60	89,14

Tabela 8.63 - Valores de doseamento das amostras do lote final Q013 de Produto B.

Lote Q013	Doseamento (%)
Barrica nº1	84,63
Barrica nº4	85,48
Barrica nº8	85,68
Barrica nº12	85,01
Barrica nº16	84,45
Barrica nº20	80,57
Barrica nº24	82,67
Barrica nº28	81,84
Barrica nº32	85,35
Barrica nº36	85,06
Barrica nº40	82,94

Tabela 8.64 - Valores de doseamento das amostras do lote final Q014 de Produto B.

Lote Q014	Doseamento (%)
Barrica nº1	87,08
Barrica nº4	84,85
Barrica nº8	87,96
Barrica nº12	88,36
Barrica nº16	84,56
Barrica nº20	86,91
Barrica nº24	86,41
Barrica nº28	85,65
Barrica nº32	85,78
Barrica nº36	86,65
Barrica nº40	87,45

**Tabela 8.65 - Valores de doseamento das amostras do lote final Q015 de Produto B.**

<b>Lote Q015</b>	<b>Doseamento (%)</b>
Barrica nº1	78,04
Barrica nº5	85,34
Barrica nº10	86,68
Barrica nº15	74,47
Barrica nº20	81,31
Barrica nº25	87,80
Barrica nº30	81,71
Barrica nº35	76,95
Barrica nº40	58,19
Barrica nº45	77,83
Barrica nº50	84,47
Barrica nº55	78,42
Barrica nº60	86,93

**Tabela 8.66 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q011.**

<b>X</b>	<b>X ordenado</b>	<b>i</b>	<b>Y</b>	<b><math>\Phi(Y)</math></b>	<b>2i-1</b>	<b>2(n-i)</b>	<b>Arg.</b>
83,63	69,85	1	-2,43	0,007605	1	24	-5,07
69,85	79,39	2	-1,01	0,155834	3	22	-9,47
79,39	81,49	3	-0,70	0,241916	5	20	-12,91
83,75	83,63	4	-0,38	0,351115	7	18	-15,54
81,49	83,75	5	-0,36	0,357626	9	16	-16,78
91,10	86,10	6	-0,02	0,493223	11	14	-17,97
87,68	87,68	7	0,22	0,586570	13	12	-18,42
95,90	89,14	8	0,43	0,668169	15	10	-18,18
91,73	90,00	9	0,56	0,713182	17	8	-16,99
89,14	90,96	10	0,71	0,759680	19	6	-15,20
86,10	91,10	11	0,72	0,765774	21	4	-12,86
90,96	91,73	12	0,82	0,793546	23	2	-10,05
90,00	95,90	13	1,44	0,924777	25	0	-4,54
							-173,99

**Tabela 8.67 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q011.**

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	13
Média	86,21
Desvio Padrão	6,74
$A^2 =$	0,384
$A^{*2} =$	0,411
Critério de Comparação do Teste	
<b>0,752</b>	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

**Tabela 8.68 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q012.**

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	$2i-1$	$2(n-i)$	Arg.
86,40	82,89	1	-2,23	0,012937	1	24	-4,67
86,40	84,82	2	-1,14	0,128002	3	22	-9,32
85,02	85,02	3	-1,02	0,152727	5	20	-12,88
86,57	86,40	4	-0,25	0,401554	7	18	-16,14
87,51	86,40	5	-0,25	0,403145	9	16	-16,95
84,82	86,57	6	-0,15	0,439391	11	14	-17,73
87,53	87,51	7	0,38	0,646534	13	12	-19,19
82,89	87,53	8	0,39	0,652543	15	10	-18,03
87,62	87,62	9	0,44	0,669268	17	8	-16,78
88,17	87,82	10	0,55	0,709514	19	6	-15,17
87,82	88,17	11	0,75	0,774054	21	4	-12,82
89,01	89,01	12	1,23	0,889733	23	2	-9,30
89,14	89,14	13	1,30	0,903275	25	0	-4,88
							-173,86



Tabela 8.69 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q012.

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	13
Média	86,84
Desvio Padrão	1,77
$A^2 =$	0,374
$A^{*2} =$	0,400
Critério de Comparação do Teste	
0,752	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

Tabela 8.70 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q013.

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	$2i-1$	$2(n-i)$	Arg.
84,63	80,57	1	-2,00	0,022641	1	20	-4,27
85,48	81,84	2	-1,26	0,104466	3	18	-8,87
85,68	82,67	3	-0,76	0,222655	5	16	-11,79
85,01	82,94	4	-0,60	0,272801	7	14	-13,87
84,45	84,45	5	0,28	0,611946	9	12	-16,73
80,57	84,63	6	0,39	0,651570	11	10	-16,31
82,67	85,01	7	0,61	0,730214	13	8	-15,88
81,84	85,06	8	0,64	0,738860	15	6	-13,94
85,35	85,35	9	0,81	0,790827	17	4	-11,81
85,06	85,48	10	0,89	0,812557	19	2	-8,97
82,94	85,68	11	1,00	0,841890	21	0	-5,46
							-127,90

**Tabela 8.71 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q013.**

Resumo Teste Anderson-Darling	
n	11
Média	83,97
Desvio Padrão	1,70
$A^2 =$	0,627
$A^{*2} =$	0,681
Critério de Comparação do Teste	
<b>0,752</b>	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

**Tabela 8.72 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q014.**

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	$2i-1$	$2(n-i)$	Arg.
87,08	84,56	1	-1,61	0,053916	1	20	-4,08
84,85	84,85	2	-1,37	0,084936	3	18	-9,08
87,96	85,65	3	-0,71	0,239175	5	16	-11,80
88,36	85,78	4	-0,61	0,272374	7	14	-13,87
84,56	86,41	5	-0,09	0,464192	9	12	-15,02
86,91	86,65	6	0,11	0,545163	11	10	-15,34
86,41	86,91	7	0,33	0,628245	13	8	-14,95
85,65	87,08	8	0,46	0,678462	15	6	-13,76
85,78	87,45	9	0,77	0,780234	17	4	-11,79
86,65	87,96	10	1,19	0,883011	19	2	-8,80
87,45	88,36	11	1,52	0,935480	21	0	-4,14
							-122,65

**Tabela 8.73 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q014.**

<b>Resumo Teste Anderson-Darling</b>	
n	11
Média	86,51
Desvio Padrão	1,21
$A^2 =$	0,150
$A^{*2} =$	0,163
<b>Critério de Comparação do Teste</b>	
<b>0,752</b>	
<p><i>Como <math>A^{*2} &lt; 0,752</math> não pode ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados com nível de significância de 5%</i></p>	

**Tabela 8.74 - Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q015.**

X	X ordenado	i	Y	$\Phi(Y)$	$2i-1$	$2(n-i)$	Arg.
78,04	58,19	1	-2,77	0,002782	1	24	-5,95
85,34	74,47	2	-0,69	0,245187	3	22	-10,69
86,68	76,95	3	-0,37	0,355224	5	20	-14,39
74,47	77,83	4	-0,26	0,397499	7	18	-16,08
81,31	78,04	5	-0,23	0,408168	9	16	-16,98
87,80	78,42	6	-0,18	0,427195	11	14	-17,71
81,71	81,31	7	0,19	0,573772	13	12	-18,31
76,95	81,71	8	0,24	0,593783	15	10	-17,73
58,19	84,47	9	0,59	0,722503	17	8	-17,06
77,83	85,34	10	0,70	0,758524	19	6	-15,20
84,47	86,68	11	0,87	0,808611	21	4	-12,73
78,42	86,93	12	0,90	0,817212	23	2	-9,74
86,93	87,80	13	1,02	0,845260	25	0	-6,07
							-178,65

**Tabela 8.75 - Resumo e conclusões do Teste de Anderson-Darling para os valores de doseamento das amostras do lote Q015.**

<b>Resumo Teste Anderson-Darling</b>	
n	13
Média	79,86
Desvio Padrão	7,81
$A^2 =$	0,742
$A^{*2} =$	0,795
<b>Critério de Comparação do Teste</b>	
<b>0,752</b>	
<i>Como <math>A^{*2} &gt; 0,752</math> deve ser rejeitada a hipótese de normalidade dos dados</i>	